

Aus dem Fachbereich Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT)
maligner Lebertumoren: Evaluation der lokalen
Tumorkontrollraten, der Komplikationen und
Überlebenszeiten**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ralf Straub
aus Berlin

Frankfurt am Main, 1999

Dekan: Prof. Dr. med. G. von Jagow

Referent: Prof. Dr. med. Th. J. Vogl

1. Korrerreferent: Prof. Dr. med. S. Zeuzem

2. Korrerreferent: Prof. Dr. med. P. Mitrou

Datum der Promotion: 01.03.2000

Für meine Eltern und meine vor kurzem verstorbene Oma.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG, PROBLEMSTELLUNG, ZIELSETZUNG	7
2	GRUNDLAGEN DER LITT	9
2.1	LASER	9
2.2	WECHSELWIRKUNG DER LASERSTRAHLUNG MIT BIOLOGISCHEN GEWEBEN.....	14
2.3	MRT: GRUNDPRINZIPIEN DER METHODE UND DER THERMOSENSITIVEN SEQUENZEN	17
3	MATERIAL UND METHODIK.....	25
3.1	IN VITRO UNTERSUCHUNGEN	25
3.2	PATIENTEN.....	26
3.3	ERFASSUNG VON NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN	31
3.4	GERÄTETECHNIK, KONTRASTMITTEL, THERAPIEPLANUNGSPROGRAMM.....	31
3.5	PUNKTIONSET.....	36
3.6	DIE APPLIKATIONSSYSTEME.....	39
3.7	APPLIKATIONSTECHNIKEN.....	41
4	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL.....	45
4.1	FESTLEGUNG DER INTERVENTIONSSTRATEGIE	45
4.2	VORUNTERSUCHUNG	45
4.3	CT-GESTEUERTE PUNKTION	46
4.4	MRT-GESTEUERTE LASERUNG	46
4.5	NACHBEHANDLUNG	47
4.6	VERLAUFSKONTROLLEN	47
5	AUSWERTEKRITERIEN	49
5.1	BILDMORPHOLOGISCHE KRITERIEN.....	49
5.2	BERECHNUNG VON ÜBERLEBENS RATEN NACH DER KAPLAN-MEIER-METHODE	49
5.3	LOKALE TUMORKONTROLLRATEN	50
5.4	WEITERE KLINISCHE VERLÄUFE	51
5.5	NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN.....	51
5.6	STATISTISCHE METHODEN.....	51
5.7	DATENERFASSUNG, DOKUMENTATION	52
6	ERGEBNISSE	53
6.1	ERGEBNISSE DER IN VITRO UNTERSUCHUNGEN	53
6.2	ERGEBNISSE DER BILDMORPHOLOGISCHEN AUSWERTUNG	59
6.2.1	Signalverhalten in den 48 Stunden- und 3 Monats-Kontrollen	59
6.3	ERGEBNISSE DER KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSZEITBERECHNUNGEN	62
6.3.1	Unterschiedliche Primärtumoren	62
6.3.2	Klinische Phasen.....	64
6.3.3	Indikation zur LITT	67
6.4	LOKALE TUMORKONTROLLRATEN	68
6.5	KLINISCHE VERLÄUFE	75
6.6	WEITERE THERAPIEREGIME	76
6.6.1	Analyse der Todesursachen	77
6.7	GESAMTÜBERLEBENS DATEN ALLER ZUM AKTUELLEN ZEITPUNKT THERAPIERTEN PATIENTEN	77
6.8	KOMPLIKATIONEN UND NEBENWIRKUNGEN.....	79
7	DISKUSSION	85

7.1	EPIDEMIOLOGISCHE ASPEKTE DES KOLOREKTALEN KARZINOMS.....	85
7.2	ASPEKTE DES METASTASIERUNGSVERHALTENS	85
7.3	CHIRURGISCHE THERAPIEVERFAHREN	86
7.4	CHEMOTHERAPIE	90
7.5	LOKALE ABLATIVE VERFAHREN.....	93
7.6	ERGEBNISSE DIESER UNTERSUCHUNGEN.....	98
8	ZUSAMMENFASSUNG	102
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	104
10	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	120
11	DANKSAGUNG	122
12	LEBENS LAUF.....	123

1 Einleitung, Problemstellung, Zielsetzung

Die Leber ist aufgrund ihrer zentralen Rolle im menschlichen Stoffwechsel eines der am häufigsten von Sekundärmanifestationen einer Tumorerkrankung betroffenen Organe. Besonders die Gruppe der kolorektalen Karzinome metastasiert häufig in die Leber. Nach Untersuchungen von Weiss ist diese Tatsache auf die venöse Drainage des Darmes durch die Pfortader zurückzuführen [112,113]. Auch eine Vielzahl weiterer Tumoren verursachen neben Knochen-, Lungen- und Hirnmetastasen oft Lebermetastasen. Nach kurativer Sanierung des Primärtumors beeinflusst dann der Leberbefall in vielen Fällen die Überlebenszeit der betroffenen Patienten. Das Standardtherapieverfahren bei unilobulärem bzw. solitärem Leberbefall stellt bislang die chirurgische Resektion dar. Bei Rezidiven nach Resektion oder bei bilobulärem Befallsmuster bleibt die Chemotherapie bislang als die einzig mögliche Therapieoption. Durch die aktuell verwendeten Substanzen gelingt es jedoch nur in wenigen Fällen, eine dauerhafte Ausschaltung einer bereits mit bildgebenden Verfahren zu visualisierenden Leberläsion zu erreichen.

Die Entwicklung einer neuen, minimal invasiven Therapieform von Rezidivmetastasen nach chirurgischer Resektion bzw. eines bilobulären Befallsmusters oder nicht resezierbarer Metastasen begründet die beginnende klinische Erprobung der LITT.

Die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) stellt dabei ein minimal invasives, loko-regionales Therapieverfahren dar, das durch Induktion einer Koagulationsnekrose zur Tumordestruktion in soliden Organen führt. Der Eingriff kann in Lokalanästhesie mittlerweile ambulant durchgeführt werden.

Wegen der vergleichsweise hohen Eindringtiefe der Photonen und der Möglichkeit der problemlosen Strahlungsübertragung durch Lichtleiter werden Laser des nahen Infrarot-Bereichs zur LITT verwendet, in unserer Arbeitsgruppe der Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm.

Die erzeugte Energie wird über dünne Glasfaserlichtleiter direkt ins Zielvolumen geleitet, wo, basierend auf Absorptions- und Wärmeleitungsprozessen, Temperaturen von bis zu 100° C entstehen. Es resultiert eine umschriebene Koagulationsnekrose im bestrahlten Zielgebiet.

Die vorliegende Arbeit untersucht das Potential dieses neuen Verfahrens, eine lokale Tumorkontrolle von hepatischen Metastasen zu erreichen. Desweiteren wurden

Nebenwirkungen, erreichte Überlebensraten und weitere onkologische Therapieregime untersucht.

Engmaschige Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate wurden mittels der MRT nach vollständiger Destruktion der hepatischen Metastasen bei allen Patienten durchgeführt. Identische Sequenz- und Untersuchungsprotokolle erlauben dabei eine ausgezeichnete Vergleichbarkeit. Somit konnte eine lückenlose Dokumentation der behandelten Metastasen bzw. der erzielten Koagulationsnekrosen erfolgen.

Perkutaner Zugang, Lokalanästhesie und die Möglichkeit, diese Therapie ambulant durchzuführen, sind die wesentlichen Vorteile der LITT, um den ohnehin sehr belasteten Patienten eine palliative, aber auch in Einzelfällen eine kurative Therapieoption zu bieten.

2 Grundlagen der LITT

2.1 Laser

Durch Townes wurde 1951 das Wort “maser” geprägt, der damit ein Akronym für “microwave amplification by stimulated emission of radiation” schuf, später wurde “microwave” durch “light” ersetzt [102].

Unabhängig voneinander hatten Townes an der Columbia University New York, Basov und Prokhorov am Lebedev Institute Moskau und Weber an der University of Maryland Anfang der 50-er Jahre das Prinzip des Lasers entwickelt und 1953 bis 1955 ihre ersten Arbeiten zu diesem Thema publiziert [10,37,109].

1960 realisierte Maiman den ersten Rubin Laser [62].

Die Laserstrahlung verdankt ihre Eigenschaften der Kohärenz (alle Wellenzüge sind zeitlich und räumlich in Phase zueinander), der starken Kollimation (die Strahlenbündel verlaufen annähernd parallel) und der Monochromasie (alle Wellenzüge haben die gleiche Wellenlänge, Frequenz und Energie). Daraus resultiert eine sehr hohe Strahlungsleistung auf sehr kleinem Raum.

Licht als elektromagnetische Welle ist durch die Wellenlänge λ und die Frequenz ν charakterisiert, die in folgendem Zusammenhang stehen (c Lichtgeschwindigkeit):

$$c = \lambda \cdot \nu$$

Die Teilchen der elektromagnetischen Welle sind die Photonen, welche basierend auf dem Atommodell nach Rutherford und Bohr durch Übergang von Elektronen der Atomhülle von höheren auf niedrigere energetische Niveaus entstehen (Emission).

Dabei kann eine spontane von einer induzierten Emission unterschieden werden.

Bei der induzierten Emission wird ein angeregtes Atom von einem Photon getroffen und dabei wird ein zweites, identisches Photon mit derselben Phase und Wellenlänge erzeugt. Dieser Verstärkungsprozeß von Photonen kann durch Rückkopplung des Ausgangssignals mit einem Verstärker zur Schaffung eines selbsterregenden Oszillators genutzt werden. Durch sogenannte Lasermedien wird eine ausreichend hohe Verstärkung der induzierten Emission erreicht.

Als Resonatoren bezeichnete Spiegelanordnungen realisieren eine effiziente Rückkopplung, indem sie das aus dem Lasermedium kommende Licht wieder ins Lasermedium zurückreflektieren. Je nach Art des Lasermediums kann man Gas- ,

Flüssigkeits-, Halbleiter- und Festkörperlaser unterscheiden. Erzeugen die Medien Strahlen in einem engen Wellenlängenintervall nennt man diese diskrete Laserlinien und bei einem größeren Wellenlängenbereich kontinuierliche Laserlinien.

Diese sind heute angefangen vom ultravioletten Spektralgebiet (100 nm) bis hin zum fernen Infrarotspektrum bekannt. Von medizinischem Interesse sind insbesondere die CO₂-Laser, die Argon (Ar-) Laser, kontinuierliche (cw) und gepulste Nd:YAG-Laser, cw- und gepulste Farbstofflaser, Excimer-Laser, frequenzverdoppelte Nd:YAG-Laser, Er:YAG-Laser und Metaldampflaser.

Die Leistungen medizinischer Laser liegen etwa zwischen 0,1 und 100 W. Entscheidende Parameter für die Laserwirkung im Gewebe sind die Leistungsdichte und die Einwirkzeit.

Alle im folgenden aufgeführten Anwendungen basieren auf den 4 Laserverfahren:

1. Entfernen, Schneiden
2. Thermotherapie
3. Photodynamische Therapie
4. Optische Signal- u. Bildgebung

Die Einsatzgebiete lassen sich in therapeutische und diagnostische Teile gliedern.

- Laser in der Therapie:
1. Laser als chirurgisches Instrument (Präparation, Resektion, Gewebefusion und Blutstillung)
 2. Oberflächliche Laseranwendungen
 3. Intrakorporale Laseranwendungen:
 - endoskopische Anwendungen
 - nicht-endoskopische Anwendungen

- Laser in der Diagnostik:
1. Fluoreszenzdiagnostik (optical biopsy)
 - Autofluoreszenz
 - Xenofluoreszenz
 2. Funktionelle Bildgebung
 - Diaphanoskopie
 - optische Remissionsverfahren
 3. Optische Tomographie
 4. Laser-Doppler-Verfahren

Einige wichtige Lasertypen, ihre Eigenschaften und Charakteristika sind in **Tab. 2.1** dargestellt.

Tabelle 2.1*Lasertypen und ihre Anwendungsgebiete*

Lasertyp	Wellenlänge [nm]	Betriebsart	Leistung [W]	Ziel	Anwendungsgebiete
Argon	488-514	cw	0,3-10	Photokoagulation	Behandlung von Pigmentanomalien und Tätowierungen
Argon-Dye	488-960	cw	0,02-3	Photokoagulation, Photochemie	Behandlung von Pigmentanomalien und Tätowierungen, Photodynamische Therapie
Nd:YAG	1060	cw oder gepulst	1-120	Photokoagulation, Vaporisation	LITT, Urologie, Neurochirurgie
CO ₂	10600	cw oder gepulst	0,03-60	Photokarbonisation, Vaporisation	Knorpelbehandlung, Kariestherapie, Dermatologie, Endoskopie, Neurochirurgie
Excimer	193-308	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photofragmentation	Hornhautchirurgie, Ophtalmologie, Angioplastie
Flashlamp Pumped Dye	504-585	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photoakustik	Lithotripsie, Angioplastie, Plastische Chirurgie
Alexandrite Q-switch	750-780	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photofragmentation	Lithotripsie
Nd:YAG Q-switch	1060	gepulst	Variabel*	Photofragmentation	Glaucomtherapie, Lithotripsie, Kariestherapie

cw-kontinuierlich, Dye-Farbstofflaser, * in Abhängigkeit von Pulsenergie und Repetitionsfrequenz

Der Nd:YAG-Laser

Die Rationale für den Einsatz des Nd: YAG-Lasers ergibt sich aus den folgenden Gesichtspunkten:

1. Hauptanteil des Zielgewebes ist Wasser, dessen Absorptionsspektrum in **Abb. 2.1** dargestellt ist. Daraus wird ersichtlich, daß über 1100 nm die Absorption stark ansteigt, was zu einer Konzentration der gesamten Energie an der Oberfläche führt und damit eine schnelle Zerstörung der oberflächennahen Zellschichten induziert. Um eine verbesserte Tiefenwirkung zu erzielen sind also Wellenlängen unter 1100 nm günstig, da hier eine Penetration der Strahlung erfolgen kann, deren Energie dann in den tieferen Gewebeanteilen verteilt wird.
2. Ein zweiter wichtiger Bestandteil ist das Hämoglobin der Erythrozyten, das in verschiedenen Oxygenierungsstadien, nämlich Oxy- und Deoxyhämoglobin, vorliegt. **Abb. 2.2** demonstriert ein Fenster niedriger Absorption im Wellenlängenbereich zwischen 800-1100 nm. In diesem Bereich kann eine gute Penetration und damit Tiefenwirkung erreicht werden.

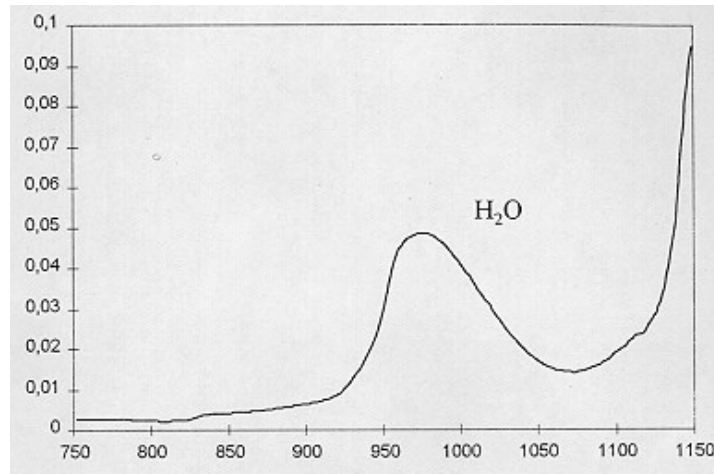


Abbildung 2.1

Über 1100 nm starker Anstieg der Absorption und damit der gesamten Energie an der Oberfläche.

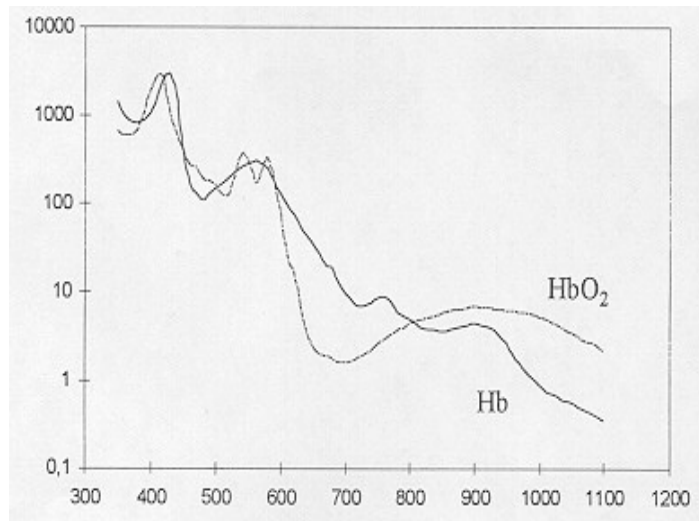


Abbildung 2.2

Ein Fenster mit niedriger Absorption zeigt sich im Wellenlängenbereich zwischen 800-1100 nm.

Die in **Abb. 2.1** und **2.2** gezeigten Absorptionsspektren dokumentieren somit für die Wellenlängen zwischen 800 und 1200 nm optimale Tiefenwirkungen in Gewebearten, deren Absorptionseigenschaften im wesentlichen von Wasser und Hämoglobin bestimmt werden. Nd:YAG und Halbleiterlaser der Wellenlänge 1060 nm bzw. 900 nm erfüllen diese Anforderungen.

Der YAG-Laser ist der am häufigste verwendete Festkörperlaser und wird von uns mit der Wellenlänge von 1064 nm eingesetzt. Das Medium basiert auf einem Y₃Al₅O₁₂: Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall (YAG), der mit Neodym-(Nd³⁺)-Ionen

dotiert ist. Charakteristisch ist seine relative Intensität im Wellenlängenbereich um 1060 nm. Der Laser kann sowohl gepulst als auch kontinuierlich betrieben werden und liefert Ausgangsleistungen von bis zu 1000 W. Der speziell von uns verwendete Dornier Medilas 4060 liefert mittlere Ausgangsleistungen bis zu 60 Watt.

2.2 Wechselwirkung der Laserstrahlung mit biologischen Geweben

Die durch den Laser erzeugten Photonen treffen auf die Moleküle des Gewebeverbandes. Die folgenden Reaktionen laufen im photochemischen und im thermischen Bereich ab. Dabei sind bei der LITT die thermischen Interaktionen infolge hoher Leistungsdichten bei mittleren bis kürzeren Einwirkzeiten von Bedeutung.

Das Ausmaß der Wechselwirkungen wird einerseits von den Eigenschaften der Strahlung und andererseits durch spezifische Gewebeeigenschaften bestimmt.

Strahlungsabhängige Parameter sind dabei:

- Wellenlänge
- Energiedichte
- Bestrahlungsdauer
- Impulswiederholrate

Gewebeabhängige Parameter sind:

- Absorptionskoeffizient
- Streukoeffizient
- Gewebedichte

Wenn ein Strahl die Oberfläche einer Gewebestruktur trifft, wird dieser zu unterschiedlichen Anteilen remittiert, absorbiert bzw. transmittiert und reflektiert. Weiterhin verursachen inhomogene Strukturen eine Streuung, bedingt durch die unterschiedlichen Brechungsindizes der Zellkerne, der Membranen und der umliegenden Medien. Die Streuung ist sehr stark abhängig von der Wellenlänge des Laserlichtes. Im UV-Bereich der Excimer-Laser [193, 248, 308, 351 nm) und bei den Er:YAG-Lasern der Wellenlänge 2,9 μm oder 10,6 μm des CO₂-Lasers mit geringen Eindringtiefen von 1-20 μm ist sie eher vernachlässigbar, im Spektralbereich des Nd:YAG-Lasers von 590-1500 nm ist sie jedoch dominierend. Die Eindringtiefe beträgt hier etwa 2,0 bis 8,0 mm; das vorher kollimierte Strahlenbündel wird dann diffus zerstreut.

Organische Moleküle wie z. B. Hämoproteine, Pigmente und Makromoleküle wie Nukleinsäuren absorbieren den Laserstrahl ebenfalls unterschiedlich intensiv und haben deshalb auch Einfluß auf die Eindringtiefe des Lichtes.

Während der CO₂-Laser seine gesamte Energie durch die hohe Absorption an der Oberfläche deponiert, kann der Nd:YAG-Laser Eindringtiefen bis zu mehreren Zentimetern erreichen.

Im Gewebe kann dann die Umwandlung der elektromagnetischen Energie der Strahlung in Wärme erfolgen, wenn die Photonen an spezifische Gewebeschromophore, z. B. Hämoglobin, ankoppeln können. Die Wärme führt zur lokalen Temperaturerhöhung im bestrahlten Gebiet, nachfolgend dann beeinflusst von verschiedenen Prozessen der Wärmeleitung, vorwiegend der Konvektion.

Die Gewebeschädigung vollzieht sich durch 2 Mechanismen:

1. Liegt die erzielte Temperaturerhöhung während der LITT in einem Partialvolumen von über 60° C, so resultiert dort eine vollständige Denaturierung der Proteine (Koagulation) und damit eine irreversible Zellschädigung mit sofortigem Zelltod.
2. In den einhüllenden Partialvolumina mit rein hyperthermischer Belastung (43° C < T < 60° C) kommt es gemäß einer Wahrscheinlichkeitsfunktion zum Zelltod (erweiterter Arrhenius-Formalismus), wobei dieser je nach Schädigungsgrad mit einer Verzögerung von einigen Tagen bzw. Wochen auftreten kann und zudem vom Zelltyp abhängt.

Normale Zellen sind gegenüber der hyperthermen Exposition geringer sensibel, maligne Zellen zeigen eine signifikant höhere Sensibilität, bedingt durch den veränderten Stoffwechselstatus mit ausgeprägter Hypoxie. Die temperaturabhängigen Gewebereaktionen sind in **Tab. 2.2** veranschaulicht.

Tabelle 2.2

Temperaturabhängige Gewebereaktionen beim Erhitzen

Temperatur [° C]	Gewebeeffekte
37°	keine irreversiblen Gewebeschäden
40-45°	Enzyminduktionen, Ödemausbildung, Membranauflockerung und in Abhängigkeit von der Zeit Zelltod
60°	Proteindenaturierung, beginnende Koagulation und Nekrosen
80°	Kollagen-denaturierung, Membrandefekte
100°	Trocknung
über 150°	Karbonisierung
>300°	Verdampfung, Vergasung

Um große Koagulationsvolumina zu erzielen und eine sichere Anwendung gewährleisten zu können, muß eine frühzeitige Gewebekarbonisation unbedingt

vermieden werden. In diesem Fall wird die Migration der Photonen in die Tiefe des Gewebes durch Absorption in der entstehenden "Kohleschicht" verhindert und lediglich ein "heißer Punkt" erzeugt. Die dann nur noch wirkende Wärmediffusion begrenzt die LITT-Zone auf kleine Volumina (Durchmesser um 1 cm). Der kritische Wert liegt erfahrungsgemäß bei einer Leistungsdichte von ca. 5 Watt/cm². Dies bedeutet applikatorabhängig eine Laserleistung von 3-10 Watt.

Weiterhin führen Strahlungszeiten über einen Zeitraum von 30 Minuten hinaus zu keiner wesentlichen zusätzlichen Ausdehnung des geschädigten Gewebevolumens (Diffusionsgleichgewicht).

Diese Werte wurden durch histologische Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen verifiziert [63,64,100,103].

Zusammenfassend sind also folgende Gesichtspunkte für eine effektive Koagulation wichtig:

1. Erzeugen von Laserlicht mit einer Wellenlänge, die eine gute Eindringtiefe in biologische Gewebe garantiert.
2. Das behandelte Gewebe muß bestimmte optische Eigenschaften haben, um eine verwertbare Reaktion auf die Strahlung zu erzielen.
3. Die Leistungsdichte muß für die maximal erreichbare Nekrosegröße so gewählt werden, daß eine Temperaturerhöhung auf über 60° C erreicht und eine Gewebekarbonisation unbedingt vermieden wird.

2.3 MRT: Grundprinzipien der Methode und der thermosensitiven Sequenzen

Der entscheidende erste experimentelle Nachweis eines Kernresonanzsignals, im Englischen Nuclear Magnetic Resonance, abgekürzt NMR, gelang im Jahre 1945 unabhängig voneinander Felix Bloch [15] und Edward Purcell [78]. Der nächste wichtige Schritt war die Entdeckung der chemischen Verschiebung, einer Änderung der Kernresonanzfrequenz in Metallen [52] und Flüssigkeiten [7] durch die den Kern umgebende Elektronenhülle. Die chemische Verschiebung ist einer der Haupteffekte, auf die sich der große Einfluß der Kernresonanz auch außerhalb der Physik gründet.

Im Jahre 1981 wurden die ersten klinischen Magnetresonanztomographen zum Einsatz gebracht, die dann ab 1983 eine rasche Verbreitung fanden. Heutzutage ist die Magnetresonanztomographie (MRT) bereits ein etabliertes diagnostisches Verfahren.

Magnetisches Moment und Kernspin

Elektromagnetische Schwingungen breiten sich als Wellen aus und können Ihre Energie bei Wechselwirkung mit der Materie als Quanten abgeben. Charakterisiert wird eine Welle durch ihre Frequenz ν und ihre Wellenlänge λ . Nach dem Bohr-Atommodell bewegen sich die Elektronen eines Atom auf Schalen um den Kern, wobei jede Schale einem Energieniveau entspricht. Beim Übergang von einem in ein anderes Energieniveau kann das Atom elektromagnetische Wellen absorbieren, wenn deren Energie der erlaubten Energiedifferenz entspricht. Die höheren Energiezustände bleiben nur für bestimmte Zeit besetzt, und bei der Rückkehr in den auf niedrigem Niveau liegenden Energiezustand wird die freiwerdende Energie in Form von elektromagnetischen Wellen mit einer aus der Beziehung

$$E\Delta = h \cdot \nu$$

vorgegebenen Frequenz ausgesandt.

Im folgenden soll nur von Wasserstoffkernen, den Protonen, gesprochen werden.

Die Protonen als positiv geladene Teilchen, die eine Rotation um die eigene Achse ausführen, besitzen einen Drehimpuls (**Abb. 2.3 a**), den man auch als Kernspin be-

zeichnet. Die einzelnen Kernmagnetfelder sind normalerweise ungerichtet (**Abb. 2.3 b**).

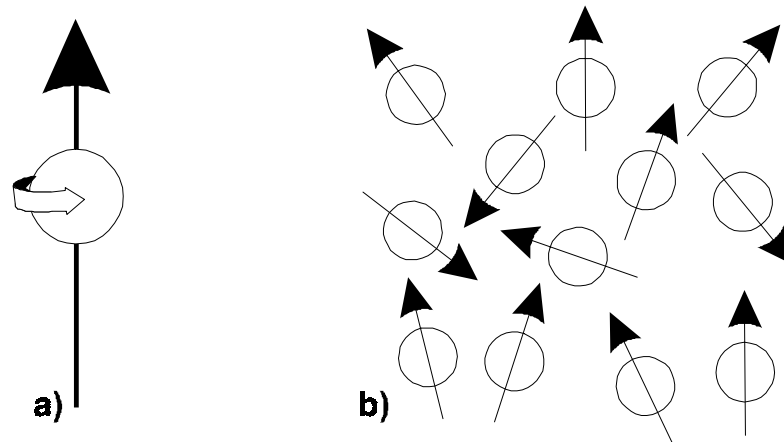


Abbildung 2.3 a/b

Eigendrehimpulse von Atomkernen (Kernspin):

a Kernmodell mit Drehimpuls.

B Statistische Verteilung der Richtungen der einzelnen Kernspins.

Ferner gilt, daß jedes geladene Teilchen, das einen Drehimpuls (Spin) besitzt, auch ein magnetisches Moment besitzen muß. Die Größe des magnetischen Moments wird u. a. von der Masse der Teilchen bestimmt. Ein vorgegebenes Energieniveau kann sich aufgrund des magnetischen Moments wieder in zwei Energiezustände aufspalten, einen parallelen und einen antiparallelen Zustand. Beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes der Flußdichte B_0 spalten sich diese Energieniveaus auf. Die Größe dieser Energiedifferenz ist abhängig von der äußeren Feldstärke, wobei sich folgende Beziehung (Larmorgleichung) für dieses Energieniveau in einem vorgegebenen äußeren Magnetfeld herleiten läßt:

$$\Delta E = h \cdot \nu_L = \gamma \cdot \frac{h}{2\pi} \cdot B_0 \Rightarrow \nu_L = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0$$

Die Frequenz ν_L wird die Larmorfrequenz genannt. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine charakteristische Größe, die vom jeweiligen Kern abhängt.

Von den stabilen Isotopen hat der Kern des Wasserstoffatoms ^1H das größte gyromagnetische Verhältnis. Da die Nachweisempfindlichkeit mit dem magnetischen Moment steigt und außerdem ein Hauptbestandteil biologischer Systeme durch

Wasserstoffverbindungen repräsentiert wird (der Mensch besteht z. B. zu etwa 60% aus Wasser), kommt der ^1H -NMR eine besondere Bedeutung in der Medizin zu. Der Drehimpuls ist ebenso wie das magnetische Moment eine gerichtete Größe. Dieses Teilchensystem ist mechanisch mit einem rotierenden Kreisel zu vergleichen. Nach dem Einbringen in ein statisches Magnetfeld wirkt eine Kraft auf dieses Kreiselssystem ein, die senkrecht zum Magnetfeld und senkrecht zum Drehimpuls angreift. Es kommt so zu einer Präzessionsbewegung (**Abb. 2.4**).

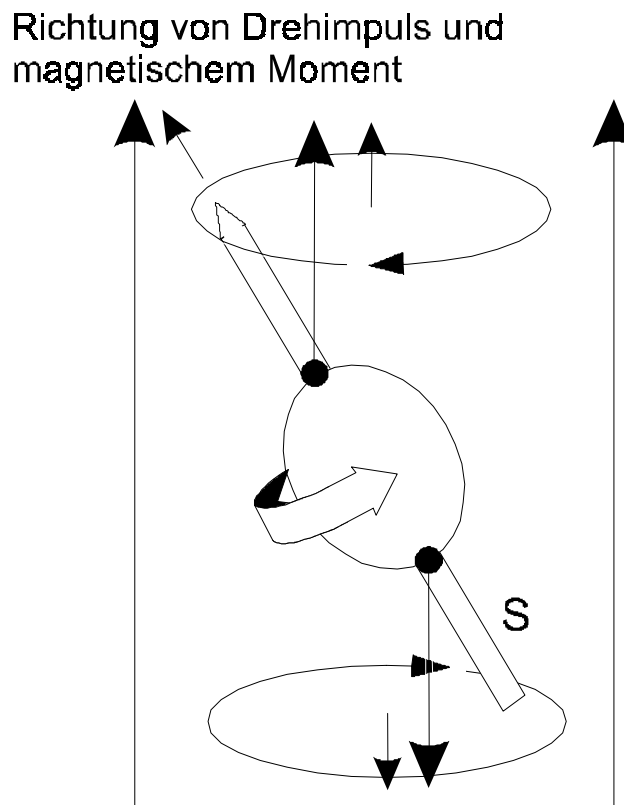


Abbildung 2.4
Darstellung der Präzessionsbewegung eines Kerns mit Spin in einem Magnetfeld.

Die Protonen sind normalerweise willkürlich, also rein zufällig, ausgerichtet. Dieses ändert sich jedoch, wenn sie einem starken externen Magnetfeld ausgesetzt werden. In diesem Fall können sie sich auf zwei Arten, nämlich parallel oder antiparallel, anordnen (**Abb. 2.5**).

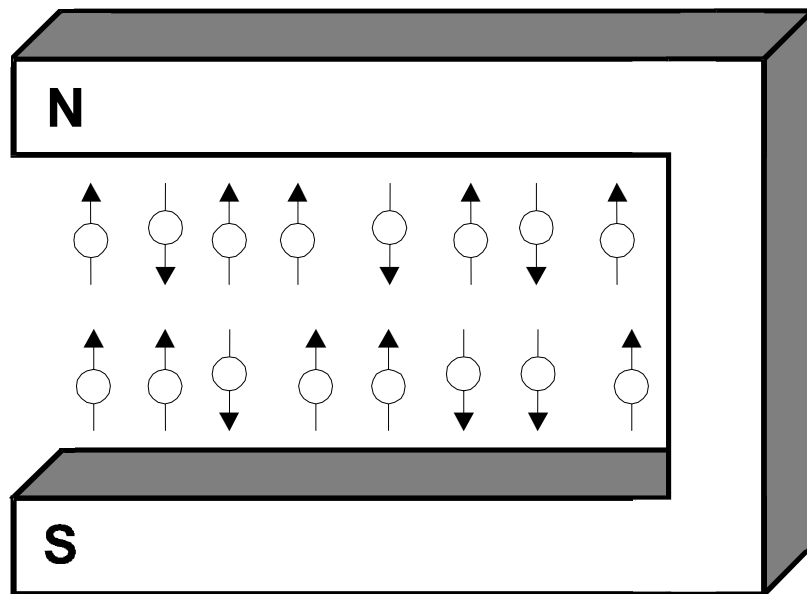


Abbildung 2.5

Darstellung der parallelen und antiparallelen Ausrichtung der Kernspins in einem statischen Magnetfeld.

Die Resonanzbedingungen

Das Prinzip der kernmagnetischen Resonanz beruht auf einem mechanischen Kreisel im Schwerfeld der Erde, der unter dem Einfluß dieses Feldes eine Drehbewegung um die Richtung dieses Schwerfeldes ausführt, die als Larmor-Präzession bezeichnet wird.

Läßt man auf die Kernspins I im statischen äußeren Magnetfeld B_0 noch ein magnetisches Wechselfeld B_1 einwirken, das in einer Hochfrequenzspule erzeugt wird, so ändert sich im allgemeinen nichts. Wenn jedoch die Kreisfrequenz dieses Wechselfeldes gleich der Larmorfrequenz der Atomkerne ω_I wird, beobachtet man eine sehr starke Wechselwirkung.

Die durch die Formel

$$\omega = \omega_I = \gamma \cdot I \cdot B_0$$

symbolisierte Resonanzbedingung bildet die Grundgleichung der NMR.

Die Bloch'schen Gleichungen

Schon sehr früh, unmittelbar nach der Entdeckung der NMR, hat Felix Bloch das Verhalten der Magnetisierung M mit ihren Komponenten M_x , M_y und M_z durch ein System von Differentialgleichungen beschrieben, die Blochsche Gleichungen genannt werden. Diese beschreiben in relativ einfacher Weise wichtige experimentelle Erkenntnisse:

1. Wenn Magnetisierung und Magnetfeld nicht dieselbe Richtung haben, so führt die Magnetisierung eine Präzessionsbewegung um das Magnetfeld aus.
2. Wartet man nach einer Störung lange genug, so stellt sich eine Gleichgewichtsmagnetisierung ein, deren Komponente M_z längs des Magnetfeldes gleich M_0 ist, und deren Transversalkomponenten senkrecht zum Magnetfeld verschwinden.

Im typischen Kernresonanzexperiment wird neben dem statischen Magnetfeld B_0 in z-Richtung noch ein Hochfrequenzfeld eingesetzt, dessen Magnetfeld senkrecht zum äußeren Magnetfeld B_0 polarisiert ist und das mit der Frequenz ω oszilliert.

Zeigt die Magnetisierung zu Anfang in Richtung der z-Achse, und schaltet man jetzt das Hochfrequenzfeld für kurze Zeit t ein, so wird die Magnetisierung zunächst in Richtung der y-Achse gedreht, dann weiter zur z-Achse, bis sie schließlich wieder in z-Richtung zeigt usw. Schaltet man das B_1 -Feld gerade zu dem Zeitpunkt ab, an dem die Magnetisierung um 90° gedreht ist, so spricht man von einem $\pi/2$ HF-Impuls oder 90° -Impuls. Entsprechend ergibt ein doppelt so langer Impuls bei derselben B_1 -Feldstärke eine Drehung um 180° , stellt also einen π -HF-Impuls oder 180° -Impuls dar.

Lenkt man die Magnetisierung durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls aus ihrer Ruhelage längs der z-Achse ab, so wird sie nach Abschalten der Hochfrequenz um das B_0 -Feld präzedieren (**Abb. 2.6**).

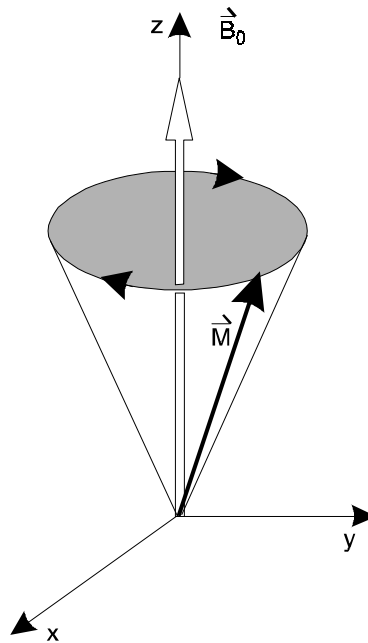


Abbildung 2.6

Präzessionsbewegung der Magnetisierung M nach Abschalten des Hochfrequenzfeldes B_1 . Die gezeigte Präzessionsrichtung gilt für Kernspins mit positivem gyromagnetischem Verhältnis.

Die Präzession der Magnetisierung bewirkt eine zeitliche Modulation des mit der Magnetisierung verknüpften Magnetfeldes. Umgibt man die Probe mit einer Detektionsspule, so erzeugt das zeitlich veränderte Magnetfeld eine kleine Induktionsspannung, die sich mit geeigneten Methoden nachweisen lässt. Die Signalamplitude ist proportional zur Resonanzfrequenz ωI und zur Magnetisierung M_0 . Das Signal, der freie Induktionszerfall (Free Induction Decay, FID) klingt mit der Zeit ab, da die Magnetisierung gemäß den Bloch'schen Gleichungen wieder ihrem Gleichgewicht zustrebt.

Sequenztechniken:

Heute stehen für die MRT eine Vielzahl verschiedener Untersuchungssequenzen zur Verfügung. Die ersten dabei eingesetzten Sequenzen, die T1- und T2-gewichteten Spinechosequenzen, sind auch heute noch Bestandteil einer jeden Routineuntersuchung. Daneben haben sich verschiedene Gradientenechosequenzen wie z. B. die FLASH- und die FISP-Sequenzen speziell im Bereich der MR-Angiographie und der dynamischen MRT einen festen Platz in der Diagnostik erobert.

Spinechosequenzen: Die Signalintensität der Spinechosequenzen (SE-Sequenzen) werden durch beide Relaxationszeiten T_1 und T_2 geprägt. Da die meisten pathologischen Veränderungen zu einer Verlängerung der T_2 Zeiten führen, kommt dem Nachweis und damit der Abbildung der transversalen Relaxationzeit ein hoher diagnostischer Stellenwert zu. Aus diesen Grund sind die SE-Sequenzen die am häufigsten verwendeten Pulsssequenzen. Die Pulsfolge besteht aus einem initialen 90° -Impuls, dem nach der Hälfte der Echozeit (TE) ein 180° -Impuls folgt. Durch den initialen 90° -Impuls wird die z-Magnetisierung in die xy-Ebene umgeklappt und zerfällt mit der Relaxationszeit T_2^* . Aufgrund der externen Feldinhomogenitäten ist T_2^* viel kleiner als die transversale Relaxationzeit T_2 , die einer direkten Beobachtung im FID nur für perfekt homogene externe Magnetfelder B_0 zugänglich ist ($T_2 = T_2^*$).

Thermosensitive Sequenzen: Da einige bildcharakterisierende MR-Parameter temperaturabhängig sind, können Sequenzen, welche diese Parameter betonen zur nicht invasiven Temperaturmessung benutzt werden. Solche Parameter sind der Diffusionskoeffizient des Wassers, die Protonenresonanzfrequenz oder chemische Verschiebung und die T_1 -Relaxationszeit.

Aufgrund der relativ geringen Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten, ihrer hohen Verfügbarkeit und Geschwindigkeit kommen bei der klinischen Durchführung der LITT thermosensitive T_1 -gewichtete Gradientenecho-Sequenzen zur Anwendung. Die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit eines Gewebes ist definitiv temperaturabhängig, wobei eine lokale Temperaturerhöhung eine Verlängerung der T_1 -Relaxationszeit und damit einen Signalintensitätsabfall im MRT-Bild zur Folge hat.

In vivo Untersuchungen internationaler Arbeitsgruppen ergaben eine nahezu lineare Beziehung zwischen dem Signalabfall im Bild und dem Anstieg der Temperatur. Entsprechend gewichtete FLASH- und TurboFLASH-Sequenzen mit Meßzeiten zwischen 6 und 15 Sekunden in Atemanhaltetechnik erwiesen sich als geeignet, um die laserinduzierten Temperaturveränderungen im Bereich zwischen 60 bis 90° C darzustellen [5,26,28,35,48,49,65,67].

Entsprechende Versuchsaufbauten zur Untermauerung der oben genannten Ergebnisse wurden bei der Entwicklung entsprechender Sequenzen für die Eigenheiten unseres Kernspintomographen im Vorfeld durchgeführt und sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, daß die MRT mit entsprechend entwickelten Sequenzen zur nicht invasiven Temperaturmessung in dem für die LITT interessanten Temperaturbereich geeignet erscheint und daß eine Korrelation der Gewebetemperatur mit den Signalveränderungen im MRT-Bild gezeigt werden muß. Ein Abschnitt dieser Arbeit wird sich mit dieser Aufgabe befassen.

3 Material und Methodik

3.1 *In vitro* Untersuchungen

Zur objektiven Bestimmung der Temperatur- und Signalveränderungen während der Laserapplikation in Schweineleberphantomen wurden Meßregionen im schon beschriebenen Versuchsaufbau (**Abb. 3.1**) in Abständen von 1, 2 und 5 cm zum Laserapplikator ausgewertet. Die Meßregionen wurden jeweils so positioniert, daß sich die Mittelpunkte auf die Enden der Temperatursonden projizierten. Entsprechend dem zeitlichen Ablauf der jeweiligen Laserapplikation wurden diese Meßregionen ausgelesen.

Aufgrund der parallel zur Laserapplikation erfolgenden fluorooptischen Temperaturmessung konnte objektiv die Veränderung des MRT-Signals in Abhängigkeit von der Temperatur dokumentiert werden.

Für die TurboFLASH Sequenz wurde die Abhängigkeit der Signalveränderungen vom gewählten TI-Wert während der Laserapplikation untersucht.

A=Applikator

1=Sensor 1 (1 cm Abst. zum Applikator)

2=Sensor 2 (2 cm Abst. zum Applikator)

3=Sensor 3 (5 cm Abst. zum Applikator)

W=Wasserphantom

PL=Plexiglasplatte

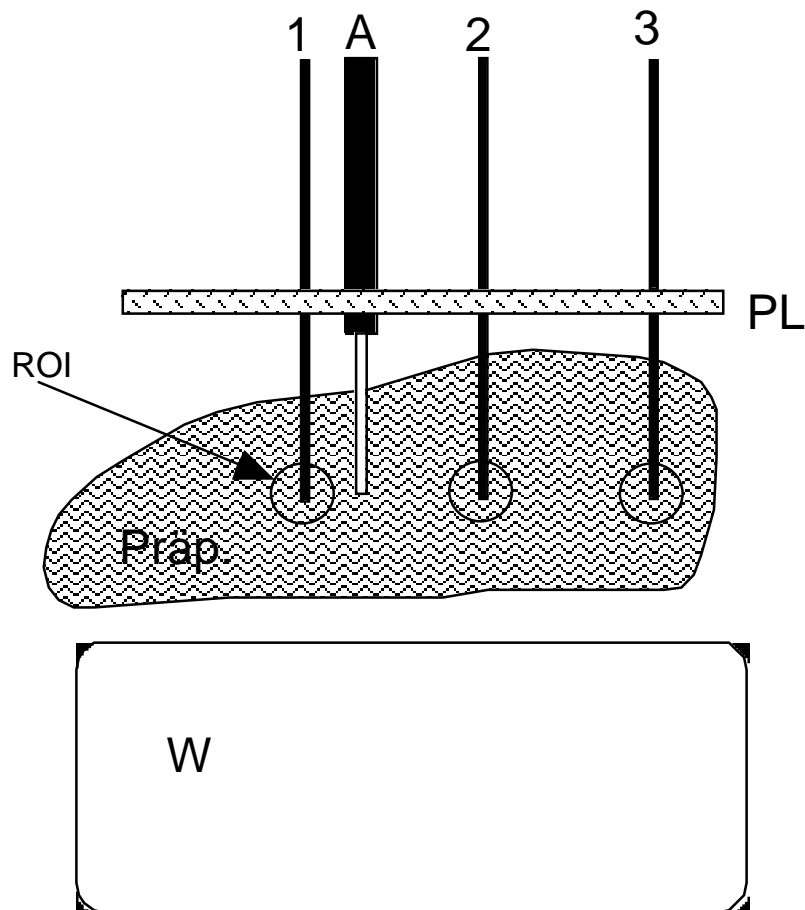


Abbildung 3.1

Darstellung des experimentellen Aufbaus am Schweineleberphantom und Positionen der Meßregion (ROI).

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Informatik der FU-Berlin und dem Anlagenzentrum der Firma Siemens Erlangen wurden verschiedene Sequenzdesigns entwickelt, die eine Adaptation an die individuellen Anforderungen der LITT der Leber erfüllen.

Mittels in vitro und in vivo Modellen wurden die Ergebnisse der Thermometrie analysiert und dokumentiert. Die Basis der Sequenztechnologie bilden schon erwähnte, modifizierte TurboFLASH und Flash-2D Sequenzen.

3.2 Patienten

Patientenuntersuchungen

Die vorliegende Arbeit untersucht eine Gruppe von 41 Patienten, die Teil eines Gesamtpatientengutes von derzeit 300 Patienten sind, die mit der LITT behandelt wurden. Es handelt sich dabei um die Patienten-Nr. 72 bis 113, die zwischen Januar 1996 bis Dezember 1996 eingeschlossen wurden und vom Autor selbst während der Lasertherapie betreut, vor- und nachuntersucht wurden.

Dabei handelt es sich um 24 Männer (58%) und 17 Frauen (42%). Das mittlere Alter bei Therapiebeginn lag bei 59 Jahren, wobei der jüngste Patient 37 Jahre und der älteste 82 Jahre alt war. Die Altersverteilung der Patienten ist in **Abb. 3.2** dargestellt.

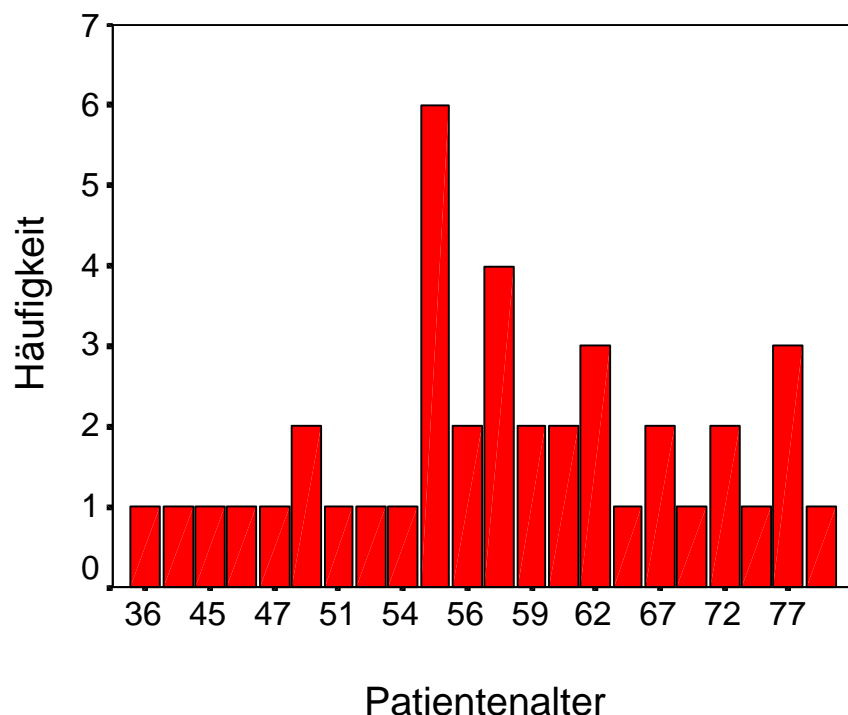


Abbildung 3.2
Altersverteilung der Patienten

Es wurden Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren mittels LITT behandelt. Die Verteilung der Primärtumoren ist aus **Abb. 3.3** ersichtlich. Die größte Gruppe bilden dabei Metastasen des kolorektalen Karzinoms mit 63% und des Mammakarzinoms mit 20%. Mit abnehmender Häufigkeit folgen dann die Metastasen der Cholangiozellulären Karzinome mit 4,9% und das Hepatozelluläre Karzinom, Metastasen des Nierenzellkarzinoms, des Schilddrüsenkarzinoms und des Ovarialkarzinoms (mit je 2,4%). Zur Berechnung der Überlebenszeiten sind die letztgenannten Primärtumoren aufgrund der geringen Fallzahlen zur Gruppe "übrige" zusammengefaßt worden (17%).

Die Indikationen zur Durchführung einer LITT wurden in folgenden Situationen gestellt:

Zustand nach Hemihepatektomie in 18 Fällen (44%), Metastasen in beiden Leberlappen ohne OP-Möglichkeit in 18 Fällen (44%), allgemeine operative Kontraindikationen bei 3 Patienten (7%) und 2 Patienten lehnten eine grundsätzlich mögliche, offene chirurgische Resektion ab (5%) (**Abb. 3.4**).

Um die dynamische Entwicklung dieses Therapieverfahrens zu dokumentieren, wurden im Ergebnisteil auch die bislang erhobenen Daten aller bislang mit der LITT therapierten Patienten dargestellt.

Onkologische Situation

Alle Patienten galten bei Einschluß zur LITT nach aktuellem Stand der Medizin als austherapiert. Chirurgische Resektionsverfahren und Chemotherapie nach zu diesem Zeitpunkt gängigen Schemata (meistens Ardalan-Schema) waren ausgeschöpft.

Alle kolorektalen Metastasen zeigten Progression unter der Chemotherapie. Weder für bereits teilresezierte Patienten noch für nicht voroperierte Patienten standen operative Optionen zur Verfügung (Ausnahmen: 2 OP-Ablehnungen).

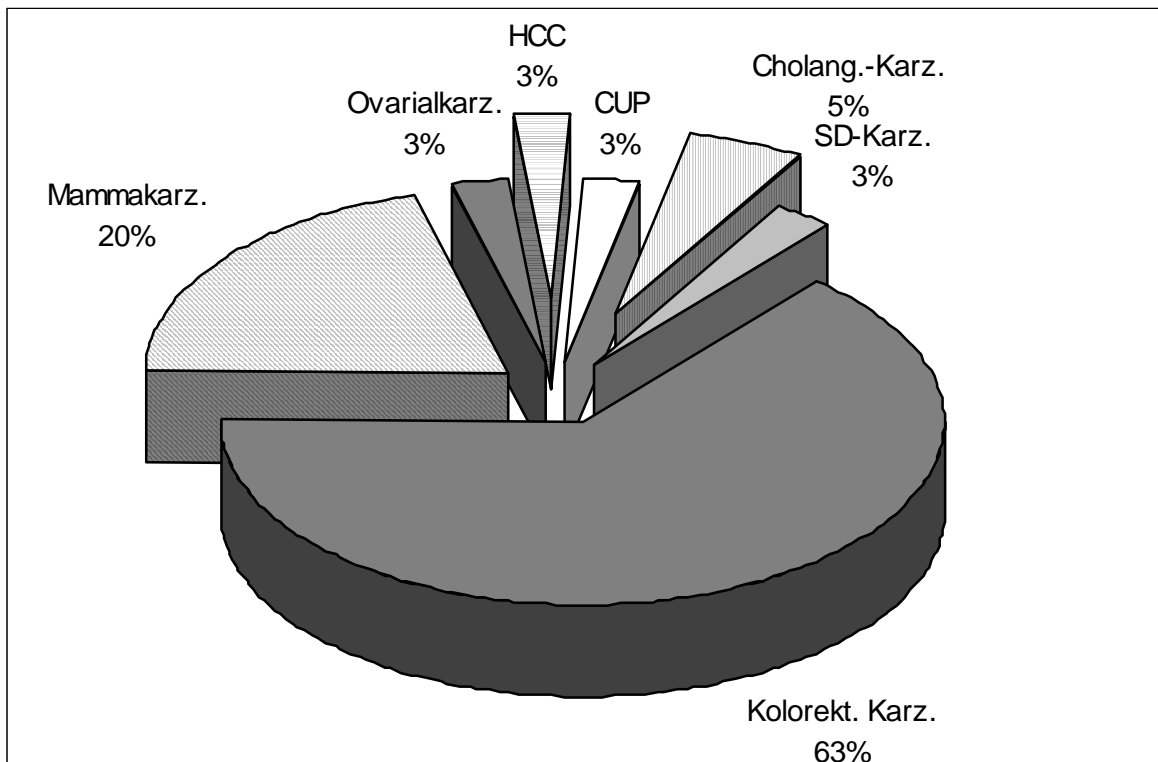


Abbildung 3.3

Verteilung der Primärtumoren innerhalb der LITT-Patientengruppe. Die größte Gruppe bilden dabei Metastasen des kolorektalen Karzinoms mit 63% und des Mammakarzinoms mit 20%.

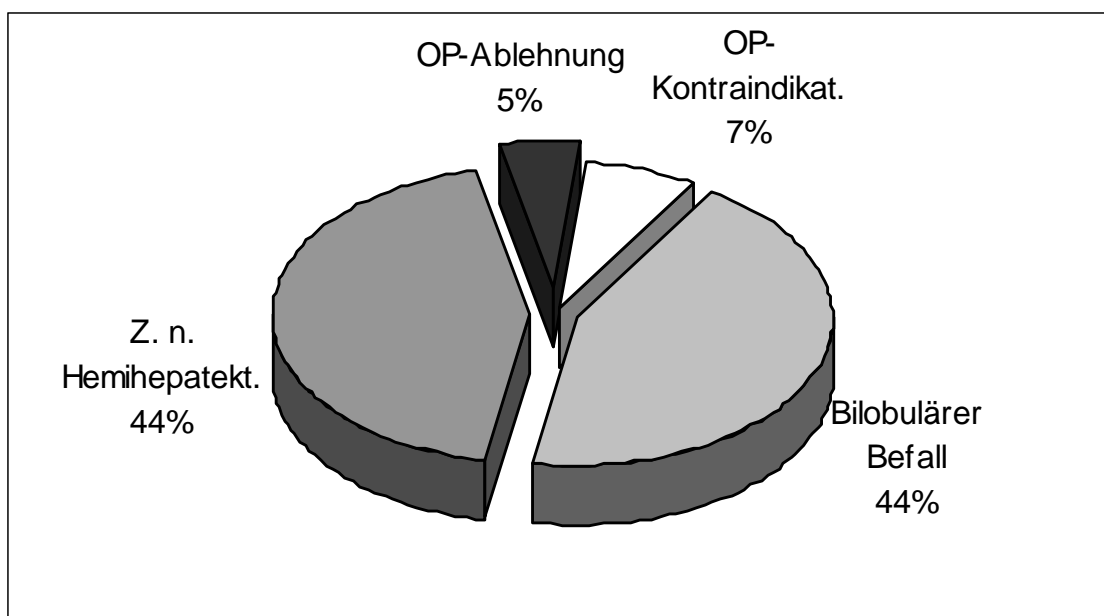


Abbildung 3.4

Indikationen zur LITT: Zustand nach Hemihepatektomie in 18 Fällen (44%), Metastasen in beiden Leberlappen ohne OP-Möglichkeit in 18 Fällen (44%), allgemeine operative Kontraindikationen bei 3 Patienten (7%) und 2 Patienten lehnten eine grundsätzlich mögliche, offene chirurgische Resektion ab (5%)

Einschlußkriterien

- Primärtumor muß vollständig reseziert sein
- Maximale Anzahl: 5 Läsionen
- Maximaler Durchmesser: 50 mm
- Möglichkeiten der Radio- oder Chemotherapie voll ausgeschöpft
- Progression der Metastasen unter Chemotherapie
- Rezidivmetastasen z. B. nach Hemihepatektomie
- Bilobuläres Befallsmuster
- Patienten mit Kontraindikationen zur Operation
- Patienten, die bei primär inoperabler Situation durch LITT in eine operable Situation überführt werden können (Metastasen in beiden Leberlappen).
- LITT als Ersatz der chirurgischen oder onkologischen Therapie, wenn diese vom Patienten abgelehnt wird.
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mindestens 24 h vor dem Eingriff
- Volles Bewußtsein und vollendetes 18. Lebensjahr
- Dignität der Läsion muß bioptisch, bildmorphologisch oder klinisch verifiziert sein

Ausschlußkriterien

- Vorliegen extrahepatischer Metastasierung
- Absolute Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung
- Gerinnungsparameter unterhalb der Normwerte

Aufklärung

Mit den Patienten wurde ein umfangreiches Aufklärungsgespräch über Risiken des Eingriffes mit den zu erfolgenden Untersuchungen im CT und MRT, sowie der Gabe von Kontrastmitteln, Lokalanästhetika und Schmerzmedikamenten geführt. Weiterhin wurden Vor- und Nachteile dieses lokalen Therapieverfahrens diskutiert. Der Patient mußte sein schriftliches Einverständnis zu diesem Verfahren erklären.

Folgende Nebenwirkungen und Komplikationen wurden besprochen:

- Wundinfektionen, Abszesse, Entzündungen der Gallenwege (Cholangitis), Schmerzen während und nach der Behandlung.

- Als weitere Komplikationen können bei der Punktion oder bei der Entfernung der Katheter Blutungen auftreten. Um dieses Risiko zu minimieren wird Fibrinkleber eingesetzt. Im Extremfall könnte hier sogar ein chirurgischer Eingriff zur Blutstillung notwendig werden.
- Selten kann es durch die Punktion der Läsionen zu Hämatomen, Verletzungen von Hohlorganen, Gallenwegen, Lunge, Pneumothorax, Organverletzungen und Blutungen, allergischen Reaktionen, Herz-Kreislaufreaktionen, Infektionen, vorübergehenden oder bleibenden Nervenschädigungen kommen, die eine nachfolgende Operation und Folgeeingriffe notwendig machen können. Extrem selten kann es zu Tumorzellverschleppungen entlang des Punktionskanals kommen.
- Als verfahrensabhängige Komplikationen könnten thermische Laserschäden vor allem im Hautbereich sowie in den zentralen Strukturen auftreten.
- In der Regel wird zum Verschuß des Punktionskanals zur bestmöglichen Verhinderung von Nachblutungen und ggf. Tumorzellverschleppung Fibrinkleber verwendet. Dabei handelt es sich um eine aus menschlichem Blut hergestellte Substanz. Durch zahlreiche Kontrollen und die zahlreichen Verarbeitungsschritte ist das Risiko einer Infektion mit Krankheitserregern (z. B. Hepatitis, HIV) äußerst gering.

3.3 Erfassung von Nebenwirkungen und Komplikationen

Sämtliche aufgetretenen Ereignisse wurden schriftlich erfaßt und in einer Datenbank gespeichert.

3.4 Gerätetechnik, Kontrastmittel, Therapieplanungsprogramm

Magnetresonanztomographie (MRT)

Alle Untersuchungen wurden an einem Hochfeld-MRT-System (Magnetom SP-63/4000, 1,5 Tesla, Siemens Erlangen) durchgeführt.

Die HF-Kabine wurde mit speziell abgeschirmten Durchführungen modifiziert, um die Positionierung der Lasergeräte im Steuerungsraum und die Durchführung des Laserapplikators in den Untersuchungsraum zu ermöglichen. Durch spezielle Abschirmungen wird eine Beeinflussung der MR-Messungen zur Bildgebung während der Lasertherapie reduziert.

In **Tab. 3.1** sind die Sequenzparameter der verwendeten MRT-Sequenzen dargestellt.

Tabelle 3.1

Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen am Hochfeld-MRT-System (Magnetom SP-63/4000, 1,5 Tesla, Siemens Erlangen) mit speziell abgeschirmter HF-Kabine.

Sequenz	FLASH-2D	T1	T2	Thermo-FLASH	Thermo-Turbo FLASH	Turbo-FLASH-Dynamik
TR	154 ms	550 ms	2000 ms	102 ms	7 ms	6,5 ms
TE	6 ms	15 ms	45-90 ms	8 ms	3 ms	3 ms
TI	-	-	-		400 ms	350 ms
Matrix	96 x256	128 x 256	128 x 256	128 x 256	128 x 128	128 x 128
Flipwinkel	70°		90°	70°	15°	15°
Schichtdicke	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm
Anzahl der Schichten	7	12	14	3	3	1
FOV	350-380	350-380	350-380	350-380	350-380	380
Acquisitionen	1	4	2	1	2	2
Dauer	17 s	4,45 min	8,36 min	16 s	3 s	2 s
Schichtorientierung	axial und sagittal	axial	axial	axial und paraxiale Winkelungen	axial und paraxiale Winkelungen	axial

Lasergeräte und Zubehör

Für die laserinduzierte Thermotheapie wurden von der Arbeitsgruppe Nd:YAG Lasergeräte der Firma Dornier (MediLAS 5060) und ein Lasergerät der Firma Martin (MY 30) eingesetzt (siehe **Tab. 3.2**). Ferner verfügt die Arbeitsgruppe über ein Laserleistungsmeßgeräð der Firma Hüttinger (MY TEST 1) sowie über die notwendigen vorgeschriebenen Sicherheitsausstattungen (Laserschutzbrillen, Warnlampen usw.). Die Einkopplung vom Lasergerät in die Lichtleiter erfolgte über Standard-SMA-Einkopplungen.

Tabelle 3.2

Technische Daten der verwendeten Medizinlaser

Gerät	MY 30	Medilas fibertom 5060
Hersteller	Martin, Tuttlingen	Dornier Medizintechnik

		Gmbh, Germering
Wellenlänge	1064 nm	1064 nm
Laserleistung distales Faserende	2 bis 30 W; einstellbar in 1 W Schritten	2 bis 60 W, einstellbar in 1 W Schritten
Spannung der Laserkonsole	230 V	200-240 V
Laserklasse nach IEC 825	IV	IV

Sicherheitsbestimmungen:

Für den Betrieb der Geräte sind alle gültigen Vorschriften zum Strahlenschutz für Lasergeräte einzuhalten. Der Laserbereich ist mit Türschildern und rot blinkenden Warnlampen zu kennzeichnen und innerhalb des Laserbereiches sind dabei Laserschutzbrillen (L6A) zu tragen. Einmal im Jahr müssen alle im Laserbereich tätigen Mitarbeiter über die Lasersicherheit und Gerätebedienung belehrt werden. Laserspezifische Risiken und Gefährdungen für den Patienten und das Personal bestehen durch:

- Thermische Schädigungen von kritischen Körperstrukturen, die unmittelbar an das Behandlungsgebiet angrenzen. Dies kann beispielsweise zu Blutungen, Perforation und Fistelbildung führen.
- Thermische Schädigung von kritischen Körperstrukturen durch unbeabsichtigtes Auslösen der Laserstrahlung und der damit verbundenen Fernwirkung.
- Schädigung von sensiblen Körperteilen wie Augen oder Haut des Personals oder des Patienten durch unbeabsichtigte, ungezielte Auslösung der Laserstrahlung im Laserbereich oder durch Faserbruch.

Laserleistungsprofil

Die Laserenergie der konventionellen Applikationssysteme wurde kontinuierlich appliziert, mit einem Leistungsspektrum von 4,7 Watt bis 5,9 Watt (mittlere Leistung: 5,7 Watt). Die Applikationszeit erstreckte sich von minimal 15 Minuten bis maximal 22 Minuten pro Applikation (mittlere Applikationsdauer: 19 Minuten).

Kontrastmittel

Das paramagnetische Kontrastmittel Gd-DTPA diente im Rahmen der durchzuführenden Studien zur Evaluierung der Effektivität der LITT-Therapie in der Frühphase sowie zur Langzeitverlaufskontrolle.

Gd-DTPA (Magnevist[®]) als extrazelluläres Kontrastmittel erlaubt die prätherapeutische Charakterisierung fokaler Läsionen sowie die Beurteilung der Vaskularisation im Rahmen dynamischer und statischer Untersuchungen.

Therapieplanungsprogramm

(Speziell entwickeltes Software-Paket zur nichtinvasiven in vitro und in vivo MR-Messung)

Zur Therapieplanung stand eine computergestützte Simulation, die durch in-vivo Vergleichsuntersuchungen ergänzt wurde, zur Verfügung. Damit ist es möglich, die optimalen Parameter für Strahlungsleistung und Strahlungszeit für jede einzelne Faser vor der eigentlichen Lasertherapie rechnerisch zu ermitteln. Der Verlauf der aktuellen Temperatur- und Schädigungsverteilung soll außerdem simultan zum Therapieverlauf mittels Real-Time-Simulation dargestellt werden, so daß als Ergänzung zum nahezu On-Line-Monitoring mittels Magnetresonanz-Tomographie ein indirektes "Monitoring" zur Verfügung steht.

Eingangsparameter sind dabei die optischen und thermischen Gewebeeigenschaften und die Gewebe-Perfusion. Auf der Basis von Transmissions- und Reflexionsmessungen und mittels inverser Monte-Carlo-Berechnungen die Bestimmung der optischen Eigenschaften von biologischen Geweben (Absorption μ_a , Streuung μ_s , Anisotropie g) im Wellenlängenbereich 330-1100 nm mit einer Genauigkeit größer 10% gestattet. In diesem Zusammenhang konnten optische Parameter einiger Gewebe sowohl im nativen wie im koagulierten Zustand erstellt werden. Dies schließt insbesondere die Eigenschaften von unterschiedlichen intrahepatischen Tumoren bzw. Metastasen ein. Die Erfassung der Parameter in beiden Zuständen ist sehr wichtig, da während der Koagulation eine drastische Erhöhung des Streukoeffizienten auftritt (Ausbleichen), was zu einer Verringerung der Photonen-Eindringtiefe führt und damit entsprechende Auswirkungen auf die Schädigungszone hat.

Die thermischen Gewebeeigenschaften (Dichte, Wärmeleitung, Wärmekapazität c_p) werden aus dem individuellen Wassergehalt nach den Näherungsformeln von Takata bestimmt.

Das Simulationsprogramm berechnet unter Anwendung der Diffusionsnäherung der Strahlentransportgleichung die räumliche Photonverteilung $((r))$ unter der Annahme sphärischer Symmetriebedingungen:

$$\Psi(r) = \frac{B}{r} \exp(-\mu_{\text{eff}} r) \quad \text{für } r > r_0$$

mit

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s(1-g))} \quad B = \text{const.}$$

Änderungen der optischen Eigenschaften bei einsetzender Koagulation werden während der Simulation durch entsprechende Anpassung von μ_{eff} mittels exponentieller Regression durchgeführt. Des weiteren wird das Gewebe in virtuelle Volumenelemente (Voxel) mit einer Ortsauflösung von $x = 0.5 \text{ mm}$ eingeteilt. Ausgehend vom μ_a wird für jedes Voxel die Temperaturerhöhung T aufgrund der Photonenabsorption für ein kurzes Zeitintervall $t = 0.5 \text{ s}$ berechnet:

$$\Delta T = \frac{\Psi(r)\mu_a \Delta t}{\rho c_p}$$

Anschließend wird für dieses Zeitintervall der Einfluß der Wärmeleitung unter Berücksichtigung der Perfusion durch Lösung der Bio-Heat-Transfergleichung nach der Methode der Finiten Differenzen berechnet, wonach sich für den betrachteten Zeitschritt die endgültige Temperaturverteilung ergibt:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\lambda}{\rho c_p} \nabla^2 T + q_b + Q$$

Als letzter Rechenschritt wird für jedes Voxel die Schädigungsrate durch numerische Lösung des Arrhenius-Integrals bestimmt:

$$\Omega(T, t) = A \int_{t_i}^{t_f} \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) dt$$

Das Berechnungsschema wird dann für beliebig viele Zeitschritte wiederholt, bis das Ende der Bestrahlungszeit erreicht ist. Zu jedem Zeitpunkt werden die ortsabhängige Temperaturverteilung und die aktuelle Schädigungszone auf einem Grafikbildschirm dargestellt.

Einer Anwendung der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie sollte aus mehreren Gründen immer eine gründliche Bestrahlungsplanung vorausgehen:

Mit der LITT steht eine photothermische Tumordestruktionstechnik zur Verfügung, mit der intrakavitäre, für den Operateur mit bloßem Auge nicht immer in toto sichtbare Tumorzellen zerstört werden können. Die Ausdehnung des gewebezerstörenden Effektes ist von der Wahl der Parameter Strahlungsleistung und Strahlungszeit abhängig. Dies bedeutet, daß die Parameter so vorgewählt werden müssen, daß möglichst alle Tumorzellen dem hyperthermischen bzw. koagulativen Effekt ausgesetzt sind. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, daß sich in unmittelbarer Umgebung eines Tumors weitere sensible Strukturen befinden können, die nicht geschädigt werden dürfen. Eine direkte, an sensiblen Strukturen durchgeführte Temperaturmessung mittels Thermosensoren kann in speziellen Fällen problematisch sein, da es aufgrund der Eigenabsorption der Sensoren zu erheblichen Fehlmessungen kommen kann. Daneben stellt die Temperatur allein kein Maß für den Schädigungszustand der beobachteten Bereiche dar (komplexer Temperatur-Zeit-Zusammenhang).

Die Durchführung einer Bestrahlungsplanung bei LITT-Anwendungen ist aufwendig, da die zu erwartende Schädigungszone von verschiedenen Parametern in komplexer Weise abhängt. Hier sind zu nennen:

- Laserleistung
- Bestrahlungszeit
- Optische Gewebeparameter
- Thermische Gewebeparameter
- Gewebepfusion durch Blutfluß
- Applikator-Charakteristik

3.5 Punktionsset

Das Punktionsset besteht aus einer Dreikant-Schliff-Punktionsnadel der Länge 20 cm, einem 40 cm langen Führungsdraht und einem 7 French lichtundurchlässigen Schleusensystem von 20 cm Länge mit seitlichem Zugang, der eine Installation von zusätzlichen Lokalanästhetika während der Intervention möglich macht. Ein lichtdurchlässiger 4 French Hüllkatheter aus Teflon ist bis 400° C thermostabil und an seinem distalen Ende spitz verschlossen. Die Spitze ermöglicht ein einfaches Umpositionieren des Hüllkatheters in longitudinaler Richtung unter MRT-Steuerung.

Durch den Hüllkatheter wird ein direkter Kontakt zwischen Gewebe und Laserapplikator verhindert. Dies trägt wesentlich zur Erhöhung der Sicherheit des Patienten bei, da im Falle eines Applikatorschadens der Hüllkatheter mit der gebrochenen Laserfaser entfernt werden kann und keine Reste des Systems im Patienten verbleiben können. Die LITT-Sitzung kann anschließend mit einem neuen Hüllkatheter zu Ende geführt werden.

Zum Erreichen einer höheren Stabilität ist der Hüllkatheter mit einem Mandrin ausgestattet, der gemeinsam mit der Spitze als Positionierungshilfe für die Feinkorrektur des Systems im MRT dient. Sowohl Schleuse als auch Hüllkatheter sind mit Markierungen versehen, um die exakte Position im Zielorgan zu gewährleisten. Die Markierungen auf dem Hüllkatheter sind von hoher Wichtigkeit, da so Informationen über dessen relative Lage zum Schleusensystem gewonnen werden können, da die aktive Zone der Laserfaser entsprechend weit aus diesem herausragen muß, um Beschädigungen durch die entstehende Hitze zu vermeiden. Die komplett ausgestatteten Sets (Fa. Somatex GmbH, Berlin) enthalten außerdem ein Skalpell zu Spaltung der Haut vor Einführen des Schleusensystems und Pflaster zur Fixierung der Applikationssysteme auf der Haut. Das Set ist in den **Abb. 3.5** bis **3.7** dargestellt.

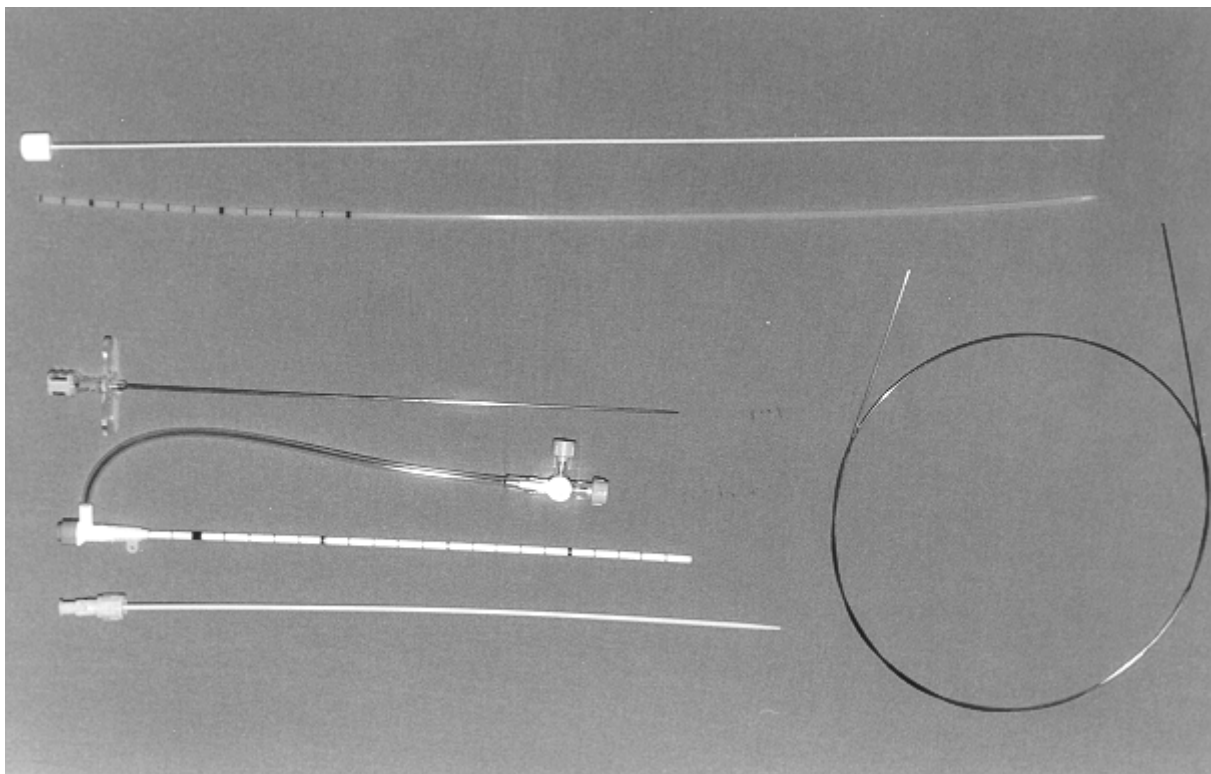


Abbildung 3.5

Das Applikationsset mit Punktionsnadel, Führungsdraht der Länge 40 cm, einem 7 French lichtundurchlässigen Schleusensystem mit seitlichem Zugang, der eine Instillation von zusätzlichem Lokalanästhetika während der Intervention möglich macht. Ein lichtdurchlässiger 4 French Hüllkatheter aus Teflon ist bis 400°C thermostabil und an seinem distalen Ende spitz verschlossen.



Abbildung 3.6

Teil des Applikationssets: 20 cm lange Dreikant-Schliff-Punktionsnadel.

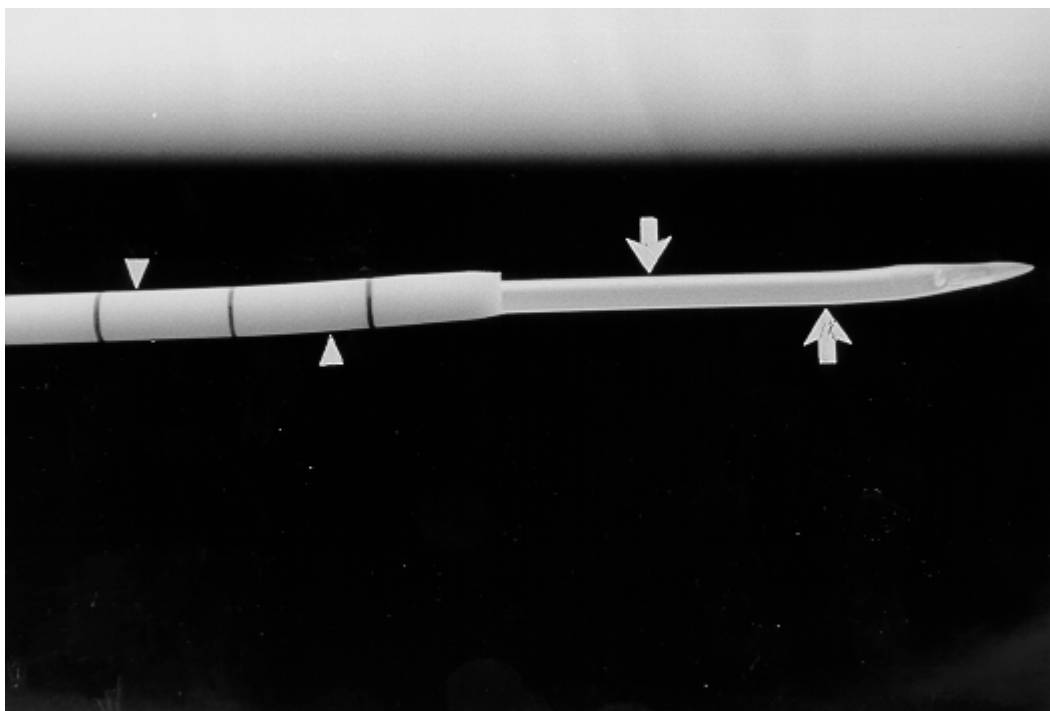


Abbildung 3.7

Spitze des Applikationssystems mit Schleuse (Pfeilspitzen) und angespitztem thermostabilem Hüllkatheter (Pfeil). Durch den Hüllkatheter wird ein direkter Kontakt zwischen Gewebe und Laserapplikator verhindert.

3.6 Die Applikationssysteme

Die gewebeabhängige Eindringtiefe der Photonen stellt einen wesentlichen Parameter der Absorption in unterschiedlich tiefen Gewebeschichten dar (virtuelle Applikatorvergrößerung, siehe auch Abschnitt 2.2). Der Bereich der daraus resultierenden Temperaturerhöhung ist dabei nicht auf die optische Eindringtiefe beschränkt, sondern wird durch Wärmeleitungsprozesse wesentlich vergrößert.

Um der Zielstellung der Tumorkoagulation gerecht zu werden, muß ein angenähert sphärisches Gewebevolumen gleichmäßig erhitzt werden können. Deshalb sind Applikationssysteme definierter Raum-Abstrahlcharakteristik entwickelt worden, die an ihrem distalen Ende derart präpariert sind, daß sich eine gleichmäßige zirkumferente Abstrahlung ergibt. Mit den herkömmlichen Applikatoren können annähernd kugelförmige Koagulationszonen mit einem Durchmesser von 20-25 mm erzielt werden. Entscheidend für die Ausmaße der Koagulationszone sind neben der Applikatorgeometrie die Parameter Strahlungsleistung und Bestrahlungszeit, aber auch die spezifischen Gewebeeigenschaften wie optische Parameter oder Perfusionsrate.

Applikatoren

Für die LITT wurden neben der einfach gebrochenen Glasfaser (bare fiber) bisher zwei Applikatortypen entwickelt:

1. Der Ringmode Applikator
2. Der Scattering-Dome Applikator (**Abb. 3.8 a**)

Beide Applikatortypen verfolgen die Realisierung des gleichen Prinzips: das der homogen-gestreuten Einbringung von Laserlicht in das zu therapierende Gewebevolumen. Hinsichtlich der Homogenität ist dabei dem Scattering dome Laserapplikator (**Abb. 3.8 b**) eindeutig der Vorzug zu geben. Zudem kann dieser Applikator aufgrund der längeren aktiven Zone mit einer höheren Laserleistung betrieben werden, was zu größeren Koagulationsnekrosen führt.

Daneben gibt es projektgebundene Vorversuche (Machbarkeitsstudien) zur Entwicklung eines sogenannten gespülten Applikators - jeweils für den entsprechenden Einsatzbereich spezifiziert.

Bare-fiber-Applikationen können für die LITT nicht eingesetzt werden, da bereits bei geringen Strahlungsflußdichten am distalen Ende der Faser der Effekt der Gewebekarbonisation einsetzt.

Um diesen stark volumenbegrenzten Karbonisationseffekt zu umgehen, wurden die oben genannten Typen von LITT-Applikatoren entwickelt. Damit gelingt es, durch zwei unterschiedliche Wirkmechanismen diesen Effekt zu umgehen - sofern über diesen Applikator nicht mehr als 5-10 W Strahlungsleistung in das Gewebe eingebracht werden.

- Zusammenfassend wird also die optimierte Abstrahlungscharakteristik des Scattering-Dome Applikators dafür genutzt, um eine maximale Eindringtiefe der Photonen in das Gewebe zu erreichen (**Abb. 3.9**).
- Durch dort stattfindende Absorptions- und Konvektionsprozesse erfolgt eine zusätzliche Wärmeausbreitung in tiefere Gewebeschichten.
- Bisherige Untersuchungen zeigten, daß sich der Streuapplikator technisch einfacher und auch effektiver als die anderen Modelle an die gewünschte therapeutische Situation adaptieren läßt.

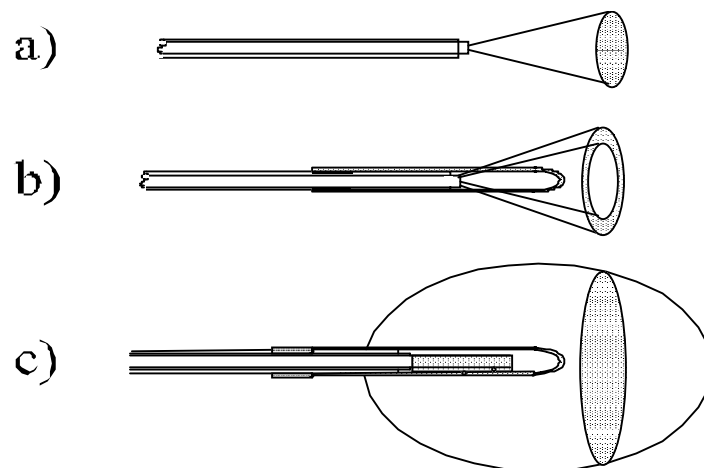


Abbildung 3.8 a

Darstellung der Einstrahlungsgeometrie: Bare fiber a) und die zwei Applikator-Grundvarianten b) Ringmode Applikator, c) Scattering-Dome Applikator

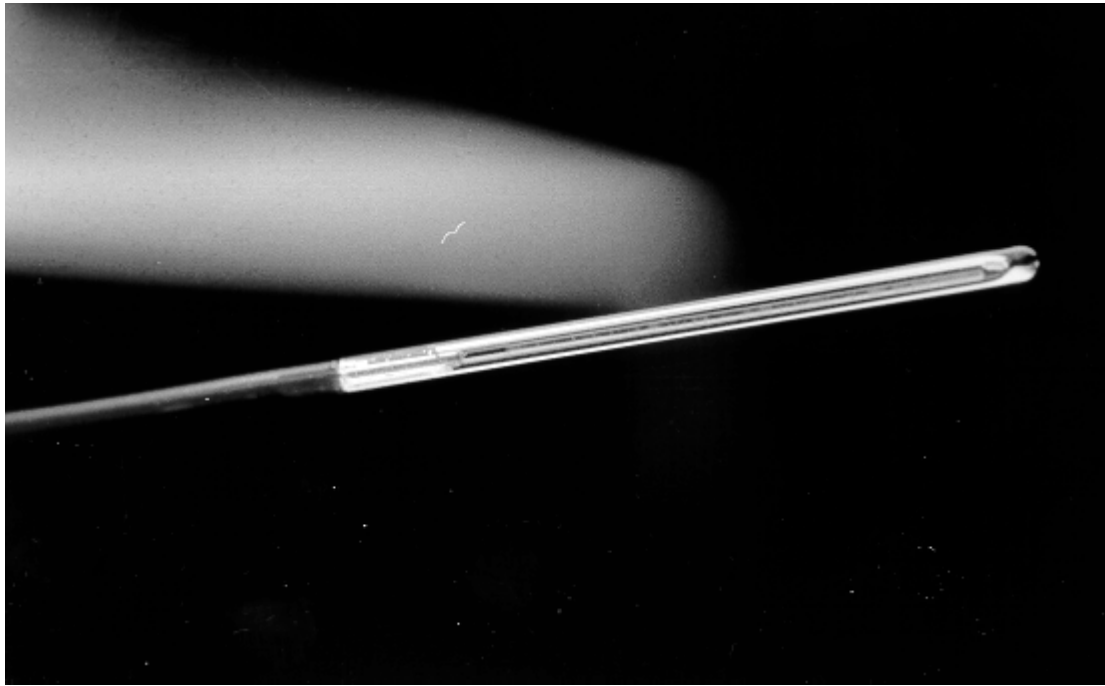


Abbildung 3.8 b

Scattering-Dome Applikator: Laserfaser mit präparierter Spitze und aufgeklebtem Glasdome als aktive Zone. Diese bedingt die Homogenität der Lichtabstrahlung und macht höhere Laserleistungen im Vergleich zu den anderen Applikatortypen mögliche. Dadurch sind größere Koagulationsnekrosen induzierbar.

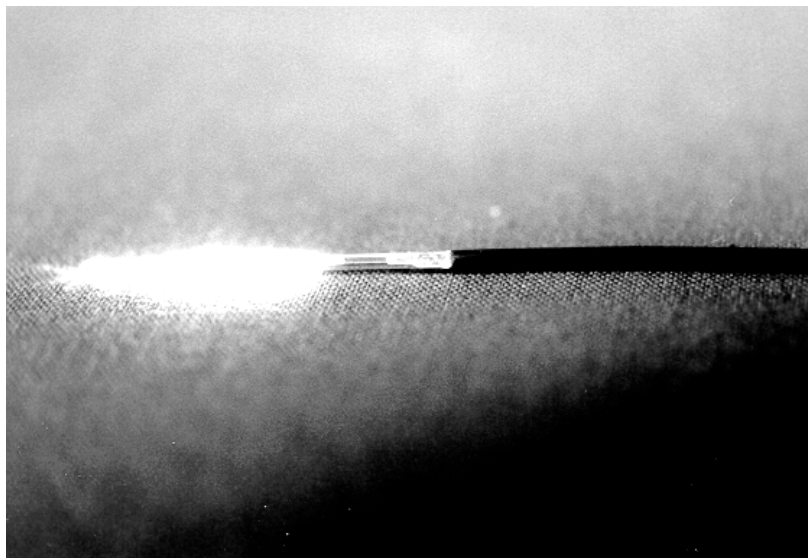


Abbildung 3.9

Der Applikator mit seiner typischen Abstrahlcharakteristik

3.7 Applikationstechniken

Im Rahmen dieser Studie wurden, angepaßt an die Geometrie, Größe und Form der Läsion, verschiedene Applikationstechniken eingesetzt.

Monoapplikation

Durch einen perkutanen Zugang wird ein Applikationssystem in der Läsion platziert, eine Laserapplikation durchgeführt und anschließend das System wieder entfernt.

Multiapplikation mit unifokalem Zugang ("pull-back"- Technik)

Eine Methode zur Modifizierung der Nekrosegröße- und morphologie ist die Rückzugtechnik. Über den einzelnen perkutanen Zugang wird der Applikator nach der ersten Laserapplikation um 1 bis 2 cm im Punktionskanal zurückgezogen und eine weitere Laserapplikation durchgeführt (**Abb. 3.10**).

Multiapplikationen mit multifokalem Zugang

Neben Mono-Applikator Anwendungen kommen auch Multi-Applikator Anwendungen zum Einsatz. Dabei werden 2, auch bis zu 4 Applikatoren parallel gelegt und simultan betrieben. Voraussetzung sind natürlich die entsprechende Anzahl von Lasergeräten oder Strahlenteilern. Dadurch kann die Therapie von größeren malignen Prozessen zeitlich wesentlich verkürzt werden. Nachteilig ist hierbei jedoch die höhere Anzahl der notwendigen Punktionen (**Abb. 3.11 a-c**).

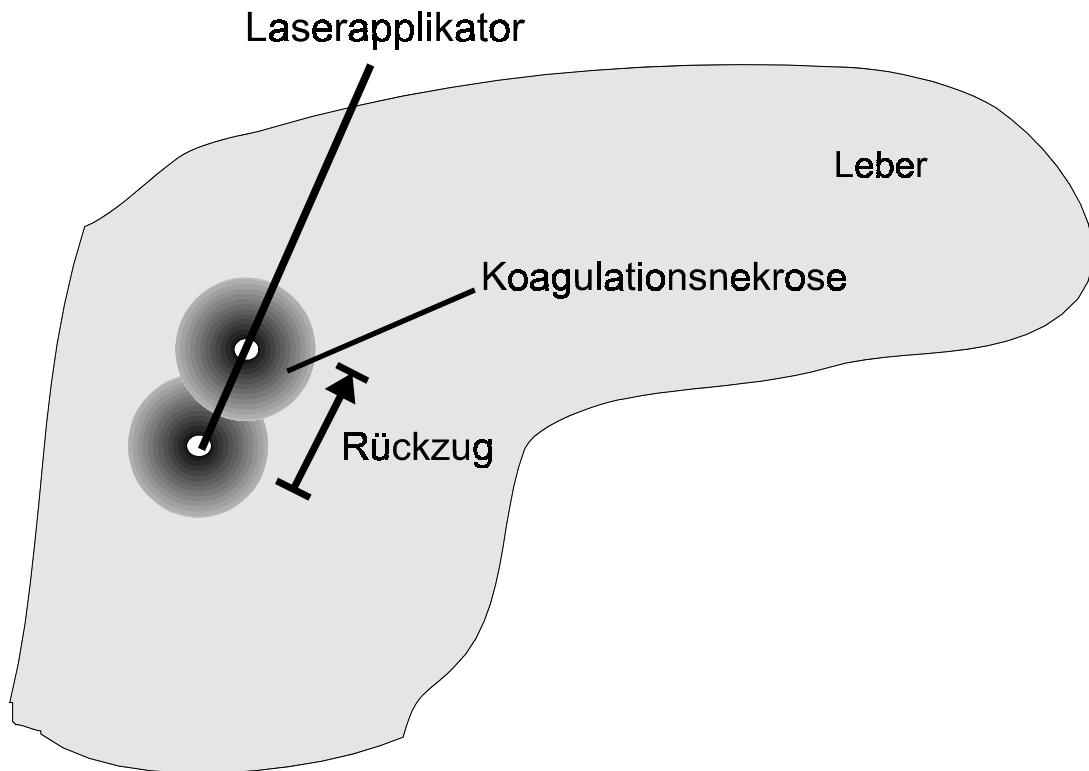


Abbildung 3.10

Multiapplikation mit unifokalem Zugang: „pull back“-Technik mit Entstehung einer spindelförmigen Nekrosekonfiguration

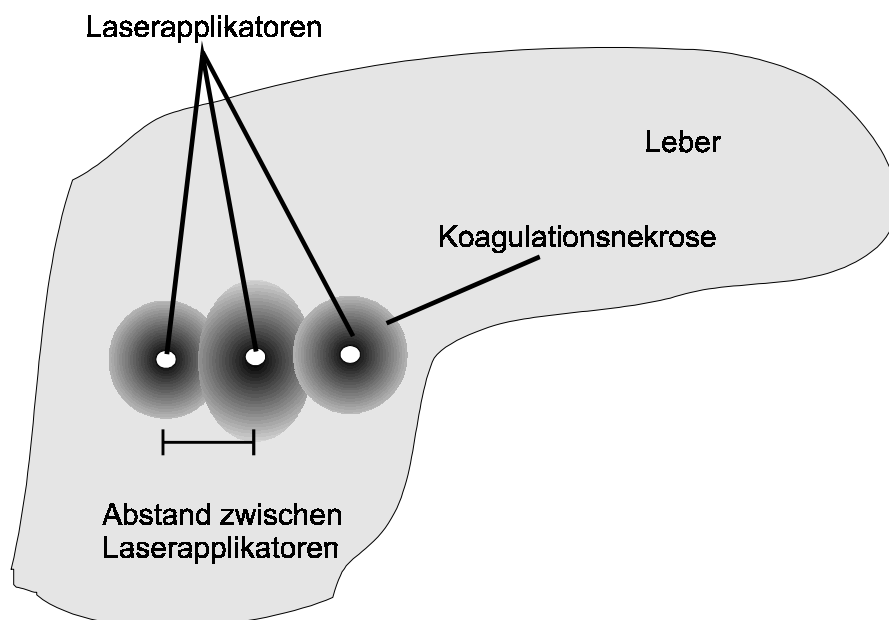


Abbildung 3.11 a

Multiapplikatortechnik mit multifokalem Zugang

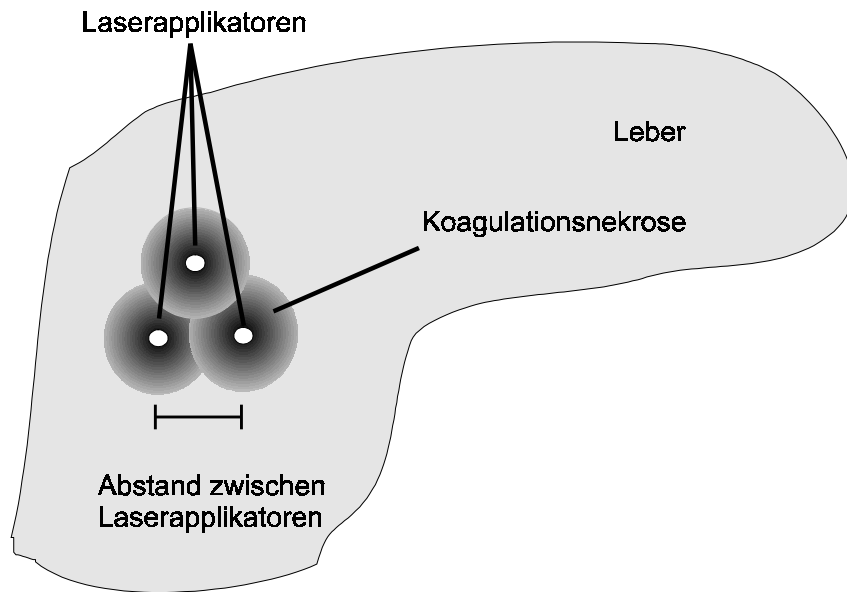


Abbildung 3.11 b

Multiapplikatortechnik mit multifokalem Zugang, jedoch anderer Applikatoranordnung und resultierender anderer Nekrosekonfiguration.



Abbildung 3.11 c

Multiapplikatortechnik mit multifokalem Zugang (4-fach Applikation). Zeitpunkt: Ende CT- von caudal gewinkelter Zugang auf Metastase eines kolorektalen Karzinoms im Lebersegment 8 mit 4 parallel gelegten Applikatoren (Pfeile).

4 Untersuchungsprotokoll

Der stationäre Aufnahme des Patienten erfolgt am Tag vor der Intervention. Blutbild und Blutgerinnungswerte (Quick, PTT, Thrombozyten und TZ) werden bestimmt und ein allgemeiner Aufnahmezustand erhoben.

Im Falle der ambulanten Durchführung der Intervention erfolgt die Abklärung der beschriebenen Faktoren durch den Hausarzt.

4.1 Festlegung der Interventionsstrategie

Als Grundlagen dienen die nach festen Protokollen durchgeführte MRT-Untersuchungen (siehe Punkt 4.3). Anzahl, Lage und Gruppierung der Metastasen machen unterschiedliche Zugangswege und Therapieintervalle notwendig. Faktoren wie Gefäßbeziehungen, Nähe zu Gallenwegen, Leberkapselstrukturen, Pfortader oder auch Perikard müssen einbezogen und Entscheidungen über Applikationsart, Anzahl der Applikatorsysteme und der Applikationsparameter getroffen werden. In der Vorbesprechung entworfene Skizzen verdeutlichen dem Interventionalisten das geplante Ziel und machen einen zügigen und reibungslosen Ablauf möglich.

4.2 Voruntersuchung

Die Patienten unterziehen sich einer standardisierten MRT-Untersuchung, die am Siemens Magnetom nach folgendem Protokoll durchgeführt wird:

Nativ Anfertigung von FLASH-2D Sequenzen (TR/TE = 154/6) in transversaler und sagittaler Schichtorientierung, sowie T1, Protonendichte- und T2 gewichtete Sequenzen in transversaler Schichtorientierung. Nach der intravenösen Applikation von Gadolinium-DTPA (0,1 mmol/kg Körpergewicht) Anfertigung von FLASH-2D Sequenzen in transversaler und sagittaler Schichtorientierung und T1 gewichteter Sequenzen in transversaler Schichtorientierung.

Bei unklarer Dignität der Läsion erfolgt eine dynamische Untersuchung der KM-Anreicherung mittels einer TurboFLASH-Sequenz (TR/TE/TI /flip winkel = 7/3/300/8°) oder die zusätzliche Durchführung einer Untersuchung mit einem eisenoxydhaltigen Kontrastmittel.

Im Fällen, in denen die Dignität einer intrahepatischen Läsion nicht eindeutig bildgebend oder über den Verlauf zu Voraufnahmen zu klären ist, erfolgt eine CT-gesteuerte Punktion zur Gewinnung von Material zur histologischen Diagnosesicherung.

4.3 CT-gesteuerte Punktion

Die Punktion wird an einem Computertomographen neuerer Generation (Siemens Somatom Plus, Fa. Siemens Erlangen) durchgeführt. Die in der Voruntersuchung im Rahmen der Therapieplanung festgelegte Läsion wird durch eine native Spiral-CT des Oberbauches in 5 mm Schichtdicke dargestellt. Anschließend wird die Punktionsstelle markiert, die Punktionstiefe und Punktionswinkel bestimmt und das Punktionsgebiet steril abgedeckt.

Nach Analgesie mit Dolantin 25 mg i. v., Anlegen einer isotonen NaCl-Infusion und Lokalanästhesie mit Lidocain 1% erfolgt die Punktion nach folgenden Schritten:

1. Ausmessen der notwendigen Eindringtiefe zur Läsion auf den neu erstellten CT-bildern
2. Anbringen von entsprechenden Längenmarkierungen auf der Punktionsnadel und dem Schleusensystem
3. Hautinzision mittels beiliegendem Skalpell an der Punktionsstelle und Einführen der Punktionsnadel
4. Unter CT-Einzelbildführung Platzierung der Punktionsnadel in der Läsion
5. Einlage des Führungsdrahtes und Entfernen der Punktionsnadel
6. Bougierung des Punktionskanals durch Dilatoren und Einlage der Schleuse
7. Entfernen des Führungsdrahtes
8. Kontrollscan zur Lagekontrolle der Schleuse, ggf. Lagekorrektur und erneute Lagekontrolle
9. Platzierung des Hüllkatheters
10. Fixierung der Schleuse und des Hüllkatheters durch spezielle Pflaster, Ende CT

4.4 MRT-gesteuerte Laserung

1. Umlagerung des Patienten auf eine Trage und Transport in die benachbarte MRT-Einheit, Einführen der Magnetitmarkierungen und Befestigung der Applikatorsysteme
2. Kontrolle der Position von Schleuse und Hüllkatheter durch axiale, sagittale, coronare oder paraaxial gewinkelte FLASH-2D Sequenzen, gegebenenfalls mit Korrektur und nachfolgender erneuter Kontrolle
3. Einlage des Laserapplikators in den Hüllkatheter
4. Bei optimaler Position Fixierung von Schleuse, Laserapplikator und Hüllkatheter
5. Erneute Gabe des Analgetikums Dolantin i.v. bei Bedarf

6. Start der Laserung unter Kontrolle der Therapie mittels spezieller Thermosequenzen alle 30 sec.
7. Entfernung des Laserapplikators und des Hüllkatheters
8. Postinterventionell wird der transkutane Zugangsweg mittels Fibrinkleber (Tissucoll Duo[®]) abgedichtet. Dabei wird zunächst der doppelumige Katheter durch die noch liegende Schleuse vorgeschoben und anschließend der aus 2 Komponenten bestehende Fibrinkleber unter langsamem Zurückziehen der Schleuse einschließlich des doppelumigen Katheters eingebracht.

4.5 Nachbehandlung

Nach Abschluß der Laserbehandlung wird dem Patienten für 6 Stunden Bettruhe verordnet. Dabei erfolgen ½-stündlich über 2 Stunden, dann stündlich für 4 Stunden Kontrolle von Blutdruck und Puls. Gegebenenfalls auch eine parenterale Flüssigkeitssubstitution und Antiemetika. Als essentiell erwies sich auch die Kontrolle der Nekrose nach dem Eingriff.

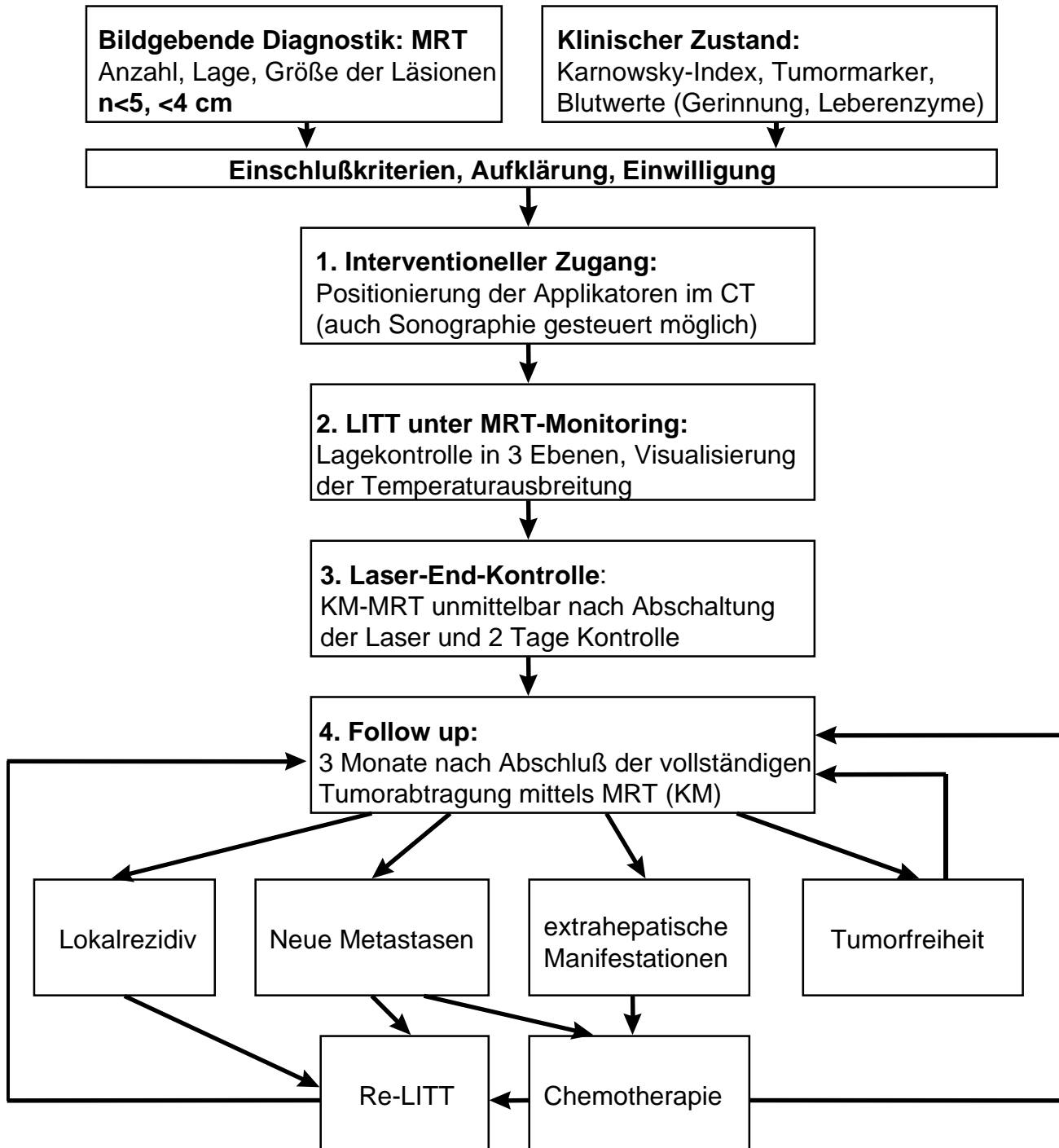
Innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der LITT-Behandlung wird erneut eine MRT-Untersuchung der Leber mit KM-Gabe nach oben beschriebenem Protokoll durchgeführt, um Informationen über die erreichte Nekrose, stattgefundenen Blutungen, Serome u. ä., sowie über eventuell verbliebenes Tumorgewebe zu erhalten. Nach der Untersuchung kann auch die Entscheidung über weitere notwendige Sitzungen oder Verlaufskontrollen getroffen werden.

4.6 Verlaufskontrollen

Die Verlaufskontrollen nach erfolgter LITT finden im Abstand von 3 Monaten nach dem gleichen MRT-Untersuchungsprotokoll wie bei der Voruntersuchung statt.

Abb. 4.1

Flußdiagramm zur Durchführung der LITT



5 Auswertekriterien

Im direkten Vergleich mit den MRT-Voraufnahmen werden die Metastasen oder Nekrosen nach den im folgenden aufgeführten Kriterien visuell ausgewertet.

5.1 Bildmorphologische Kriterien

Für die Kontrollzeitpunkte 48 h nach Interventionsabschluß und den 3 Monats-Kontrollen wurden bildcharakteristische Parameter wie folgt kodiert:

Signalintensität der

A Binnentextur

B Peripherie, Randsaum

in der T1- und T2-gewichteten Sequenz mit

- 1 hyperintens
- 2 isointens
- 3 hypointens

Als Binnentextur wurden dabei die etwa 95% zentralen Anteile einer rundlichen Läsion definiert und als Randsaum oder Peripherie die etwa 5% ausmachenden randständig liegenden Anteile.

Das Signalverhalten hypo- oder hyperintens bezieht sich auf das jeweils charakteristische Signal des gesunden Lebergewebes in der entsprechenden Sequenz und wurde visuell eingeschätzt.

Kontrastmittelaufnahme

- 1 ja
- 2 nein

Konfiguration

- 1 rund
- 2 geometrisch

Als geometrisch sind dabei Abweichungen vom der typisch runden bis ellipsoiden Form der Metastasen klassifiziert worden.

5.2 Berechnung von Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode

A Gruppe der Primärtumoren

Die größte Patientengruppe umfaßt die Gruppe der kolorektalen Karzinome, gefolgt von der Gruppe der Mammakarzinome, sowie der Hepatozellulären Karzinome. Die anderen, zahlenmäßig untergeordneten Primärtumoren verschiedenster Art sind in der Gruppe der sonstigen Tumoren zusammengefaßt.

B Indikationen der LITT

Eingeteilt in die 4 Gruppen:

- 1 Z. n. Hemihepatektomie (Leberteilresektion)
- 2 Bilobuläres Befallsmuster
- 3 OP-Kontraindikationen
- 4 OP-Ablehnungen

C Klinische Phasen

Eine Einteilung in klinische Phasen wurde wie folgt vorgenommen:

- 20 Patienten – Gruppe A (Phase 1)
87 Patienten – Gruppe B (Phase 2)
100 Patienten – Gruppe C (Phase 3)

Seit dem 1.1.1998 ist die beschriebene Methode in die klinische Routineanwendung übergegangen.

5.3 Lokale Tumorkontrollraten

Die Codierung der Metastasengröße erfolgte in 4 Gruppen, die ähnlich zu den Einteilungen anderer Arbeitsgruppen gewählt wurden. Die Ausmessung der Herdgröße erfolgte am der Arbeitskonsole des Kernspintomographen durch vorinstallierte Meßprogramme anhand der nativen axialen und sagittalen Gradientenecho-Aufnahmen (FLASH-2D).

- 1 bis 2 cm
- 2 2-3 cm
- 3 3-4 cm
- 4 >4 cm

Einschätzung der Größendynamik in 3 und 6 Monats-Kontrollen im Vergleich zu den präoperativen Aufnahmen:

- 1 idem oder kleiner

2 größer

5.4 Weitere klinische Verläufe

Registrierung der Ergebnisse der meistens extern durchgeführten Nachuntersuchungen bezüglich extrahepatischer Manifestationen:

Frage nach Zweittumor, Tumorrezidiv, Lungen-, LK-, Hirn-, Knochen-, Peritonealmetastasen

- 1 ja
- 2 nein

Weitere Therapieregime wurden unterschieden nach den Möglichkeiten

- 1 Re-LITT
- 2 Chemotherapie
- 3 Chemoembolisation
- 4 Abwarten und Kontrollen

Für die Entscheidung einer erneuten LITT gelten die gleichen Einschlußkriterien wie für die initiale Behandlung.

Bei Auftreten ausgedehnter Tumormassen oder extrahepatischer Manifestationen greift dann die Chemoembolisation (direkte Applikation von Chemotherapeutika über tumorversorgende Gefäße über transfemorale arteriellen Zugang) oder die systemische Chemotherapie.

Abwarten und Kontrollen kommen bei Ablehnen oder auch bei nicht Ansprechen der weiteren Therapiekonzepte durch den Patienten zur Anwendung.

5.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Zeichen für stattgefundene Blutungen, Hämatome, Organverletzungen, Pleuraergüsse, Perforationen, Abszeßbildungen oder Perfusionsstörungen sind anhand

- (1) der erstellten CT-Punktionsbilder oder MRT-Bilder (typische Dichte- und Signalveränderungen)
 - (2) klinischer Parameter (Puls, Blutdruck, Laborwerte, Temperaturkontrollen)
- eruiert und in den Auswertebögen schriftlich fixiert worden.

5.6 Statistische Methoden

Die Überlebensanalysen bestimmen die Wahrscheinlichkeit mit der ein Ereignis, in unserem Falle der Tod eines Patienten, in einem zeitlichen Verlauf auftritt oder nicht.

Die Überlebenszeit ist dabei definiert als Zeitraum in Monaten zwischen Krankheitsdiagnose und Ende des Beobachtungszeitraumes, bzw. dem Tod des Patienten. International gebräuchlich zur Berechnung der kumulativen Überlebenszeit ist die Kaplan-Meier-Methode. Zur Unterscheidung von mehreren Einflußfaktoren kann die Signifikanz der gefundenen Unterschiede mit dem Log-Rank-Test, dem Breslow-Test und dem Tarone-Ware-Test vorgenommen werden. Desweiteren wurden Häufigkeitsauszählungen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabellen und Diagrammen veranschaulicht.

5.7 Datenerfassung, Dokumentation

Die Dokumentation der erhobenen Befunde, der Behandlungsdaten sowie der codierten Auswertedaten erfolgte auf speziell konzipierten Dokumentationsbögen, die in eine PC-gestützte Datenbank (Access für Windows, Version 2.0) eingegeben und mit einem kommerziell erhältlichen Statistik-Programm (SPSS für Windows, Version 7.0) analysiert wurden.

6 Ergebnisse

Die Daten beziehen sich auf eine Auswahl von 40 Patienten, die in einem Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 1996 mit konventionellen Applikatorsystemen behandelt wurden und deren Situationen bereits im vorherigen Abschnitt erläutert wurde.

Sie sind Teil eines Gesamtkollektives von 300 Patienten deren Überlebensdaten am Ende ebenfalls dargestellt sind.

Die Evaluierung der Lernkurve bezieht sich auf die ersten 200 Patienten des Gesamtkollektives.

6.1 Ergebnisse der *in vitro* Untersuchungen

Im untersuchten Temperaturbereich zwischen 18 und 80 °C zeigten die ermittelten Signalintensitätsverläufe einen nahezu linearen Abfall (**Abb. 6.1 a/b**). Deutliche Unterschiede im Kurvenverlauf bei differenten TI-Werten ließen sich nicht erkennen, jedoch fand sich eine Abhängigkeit der Ausgangssignalintensität von der Inversionszeit TI (**Abb. 6.2**). Auch die untersuchte FLASH-2D Sequenz zeigt im Abstand von einem Zentimeter zum Applikator einen gut objektivierbaren Signalverlust mit steigender Temperatur.

Bei Signalmessungen in einem Abstand von zwei Zentimetern vom Applikator konnte obiges Signalverhalten nicht in gleicher Weise dokumentiert werden. Hier zeigten sich lediglich diskrete Schwankungen der Signalintensität bei fast konstanter fluorooptischer Temperatur.

Bei allen Untersuchungen war der Signalverlust der lasertherapierten Region reversibel, d.h. es fand sich ein Wiederanstieg der Signalintensität in diesem Bereich nach Abschalten des Lasers im Zeitraum bis zu 6 min. Die Reversibilität der Hypointensität nach der Laserbestrahlung belegt eindeutig, daß der Signalabfall durch den Temperaturanstieg und nicht durch die Gewebeveränderungen bedingt war.

Visuelle Beurteilung:

Die visuelle Beurteilung der Testergebnisse erfolgte durch die subjektive Einschätzung der sich während der Laserapplikation am Applikator ausbildenden Hypointensität in den Graduierungen stark, mittelstark und schwach sowie der Qualität ihrer Randstrukturen (scharf bzw. unscharf).

Verglichen wurden hierbei die Untersuchungsergebnisse der Tests unter Nutzung der TurboFLASH-Sequenz mit TI-Werten zwischen 100 und 1250 ms sowie der FLASH-2D Sequenz mit einem TR von 110 ms.

Das Leberparenchym der Präparate kam bei Untersuchungen mit der TurboFLASH Sequenz bei abnehmendem TI signalärmer zur Darstellung. Die Kontrastierung des hyperthermierten Areals war im Vergleich zum umgebenden Gewebe im Bereich niedrigerer TI-Werte (kleiner 500 ms) jedoch insgesamt besser.

Die besten Ergebnisse wurden mit einem TI zwischen 200 und 300 ms erzielt. Hier waren sowohl die Ausbreitung als auch die Randstrukturen des infolge der Hyperthermie entstehenden hypointensen Bereiches gut beurteilbar.

Gleichfalls gute Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen mit einem TI von 100 ms. Auf Grund des im Vergleich schwächeren Signals des Präparates war die Abgrenzung der Hyperthermiefront weniger exakt möglich.

Untersuchungen mit TI-Zeiten von 400 bzw. 500 ms ergaben eine unschärfere Darstellung der hyperthermierten Region bei insgesamt jedoch guter Darstellungsqualität und hoher Reproduzierbarkeit der Messungen (**Abb. 6.3**).

Eine Verlängerung der TI-Zeit über 500 ms führte zu keiner Verbesserung der visuellen Darstellung. Im Bereich oberhalb von 500 ms ließ sich die Entstehung des charakteristischen Signalverlustes in unmittelbarer Nähe des Applikators nachweisen, die Ausbreitung des hyperthermen Signalverlustes wurde allerdings unscharf wiedergegeben. Die Kontrastierung zum umgebenden Gewebe wurde im Randbereich zunehmend schlechter beurteilbar (**Abb. 6.4**).

Für die FLASH-2D Sequenz ergab sich bei höherer Bildauflösung (höhere Matrix) eine gute Kontrastierung des hyperthermierten Gebietes. Im Vergleich zu den aussagekräftigsten Versionen der TurboFLASH Sequenz zeigten die Aufnahmen mittels der FLASH-2D Sequenz jedoch eine etwas schlechtere Abgrenzbarkeit der Randstrukturen des hyperthermierten Areals.

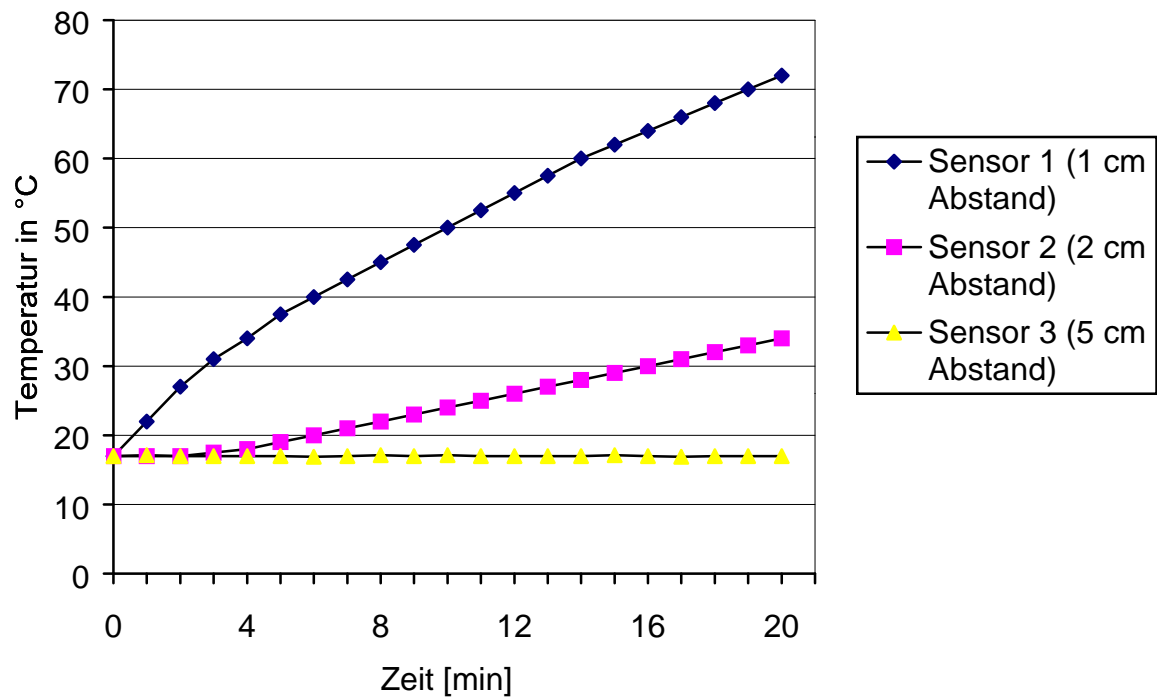


Abbildung 6.1 a

Fluoroptisch gemessener Temperaturverlauf in einer Schweineleber in Abhängigkeit von der Zeit ($t=20$ min) bei einer Laserleistung von 6 Watt

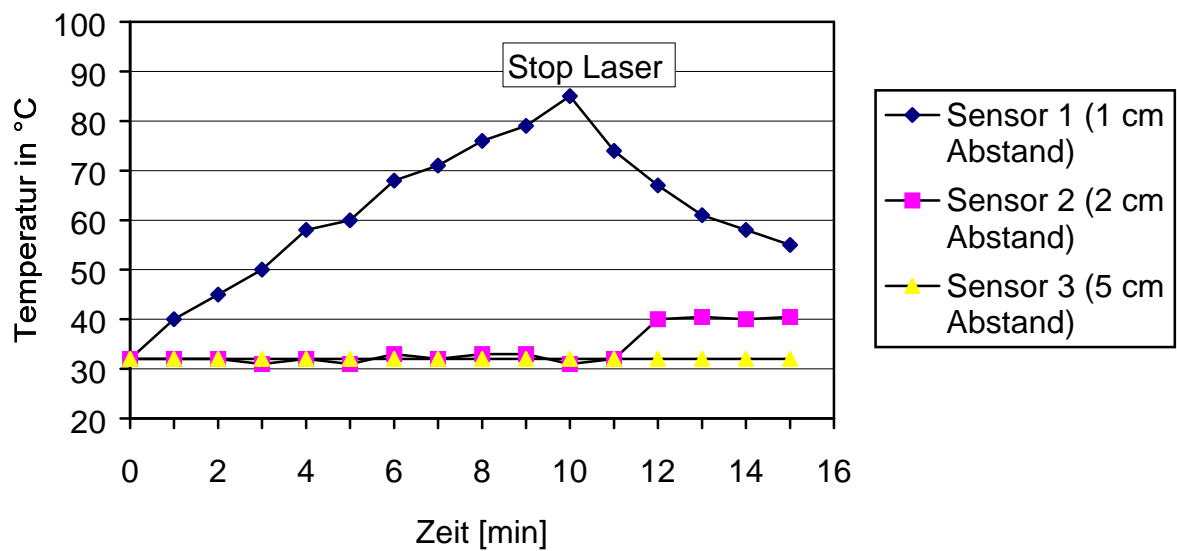


Abbildung 6.1 b

Fluoroptisch gemessener Temperaturverlauf in Abhängigkeit von der Zeit ($t=10$ min) bei einer Laserleistung von 5,1 Watt

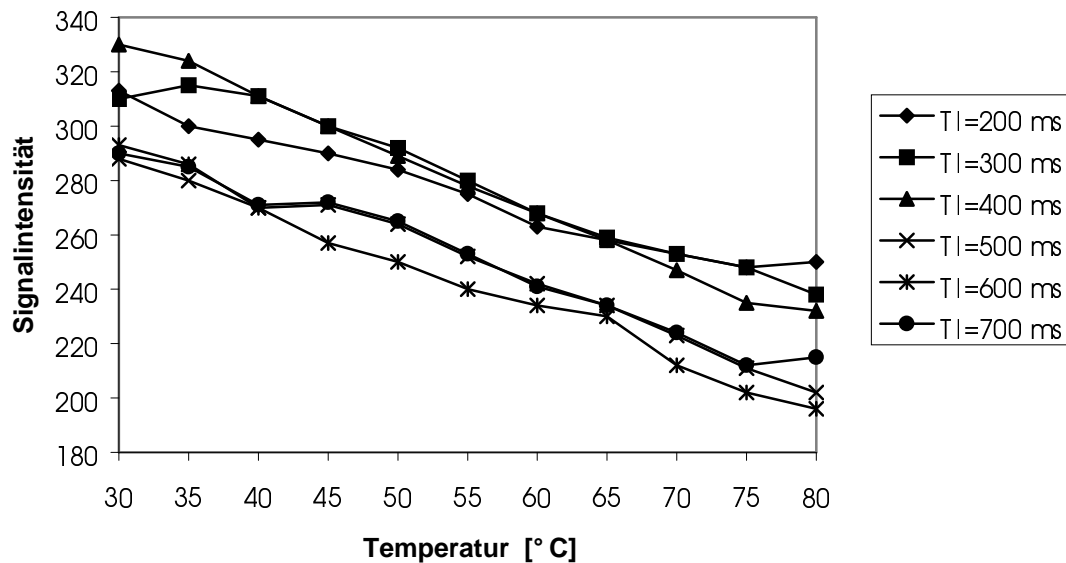


Abbildung 6.2

Verlauf der Signalintensität in Abhängigkeit von der Temperatur bei Messung mit der TurboFLASH Sequenz und variablen TI-Zeiten im Abstand von 1 cm zum Applikator (Laserleistung: 6,1 Watt, Applikationszeit 10 min).

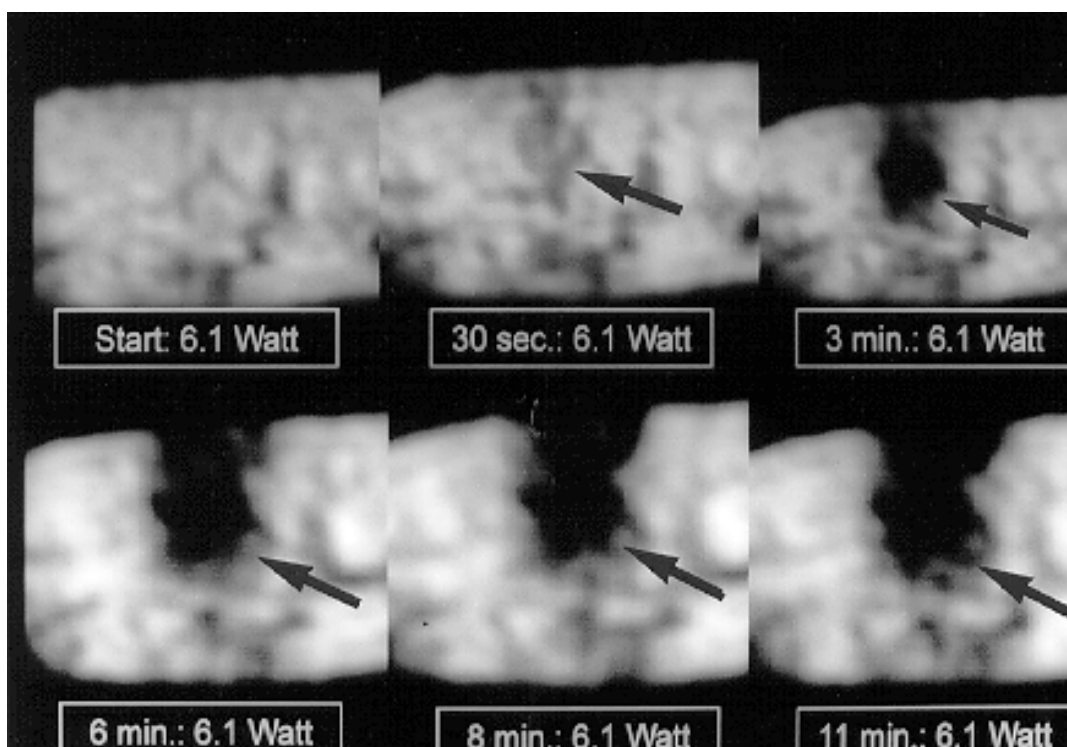


Abbildung 6.3

In vitro Untersuchung einer Schweineleber. Der Einsatz der Thermo-TurboFLASH Sequenz mit einem TI von 500 ms zeigt den Temperatureffekt während der Laserung mit 6,1 Watt im Sinne eines Signalverlustes (Pfeile). Dieser Effekt läßt sich bereits nach 30 sec nachweisen mit einer maximalen Ausbreitung nach 11 Minuten.

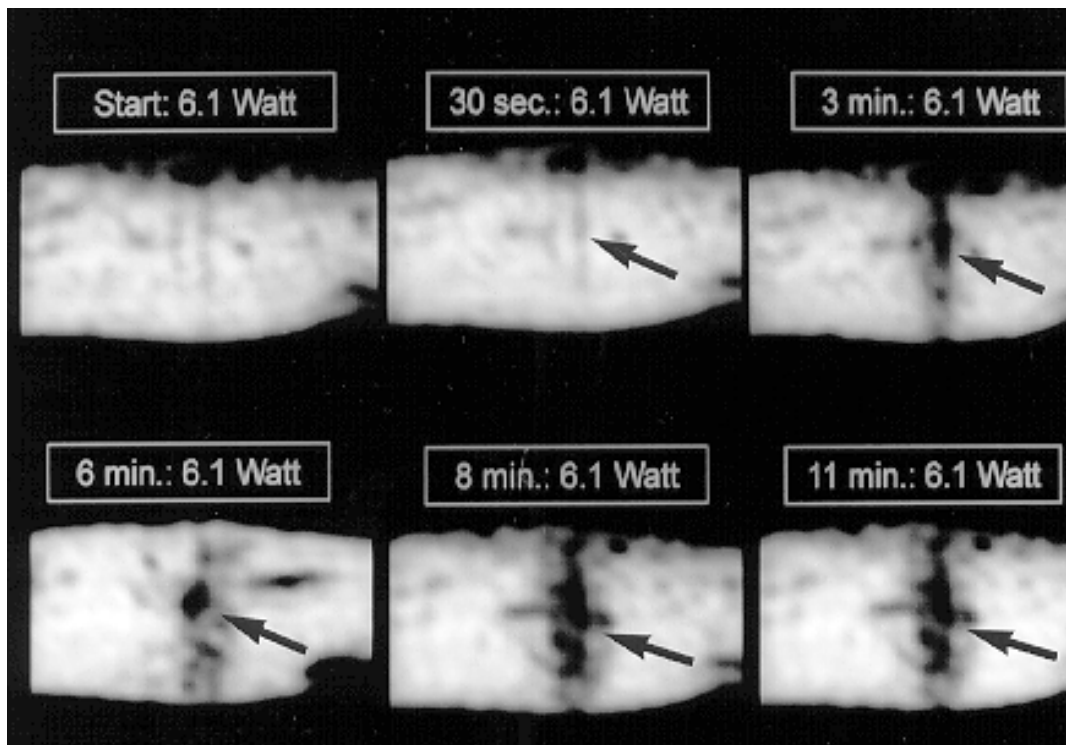


Abbildung 6.4

In vitro Untersuchung einer Schweineleber. Der Einsatz der Thermo-TurboFLASH Sequenz mit einem TI von 700 ms zeigt lediglich einen mäßigen Temperatureffekt (Pfeile) während der Laserung mit 6,1 Watt. Bei Wahl dieser Sequenzparameter ist eine exakte Überwachung der LITT nicht zu gewährleisten.

Die Ergebnisse demonstrieren die gute Darstellbarkeit des Temperaturabfalles mittels der MRT durch den im Bild auftretenden Signalabfall. Dieser läßt zwar keine Grad-genaue Erkennung zu, jedoch eine Abschätzung des Temperaturbereiches über 60°. Da sich die erwünschten Effekte der irreversiblen Zellschädigungen bei Temperaturen über 60°C abspielen und Unterschiede von wenigen Grad Celsius unbedeutend für das Therapieergebnis sind, kann diese Methode für die visuelle Darstellung der Temperaturentbreitung als ausreichend genau eingeschätzt werden. Entscheidende Informationen kann man vor allem über die folgenden Parameter gewinnen:

1. Wirkliche Lage der aktiven Applikatorzone.
2. Topographische Beziehung zu vulnerablen Strukturen in Applikatornähe.
3. Dynamik der Wärmeausbreitung.
4. Vollständige Erfassung der tumorösen Raumforderung.

Als Beispiel für den klinischen Einsatz der MR-Thermometrie dienen die **Abb. 6.5** und **6.6**.



Abbildung 6.5 und 6.6

Klinische MR-Thermometrie: ThermoFLASH-2D Bild in axialer Schichtorientierung. Beginn der LITT (oben). Fortgeschrittene Phase der LITT bei Minute 13 (unten) - deutlicher Signalabfall im Bereich der Läsion. Pfeile kennzeichnen die Metastase im Segment 7, der von rechts lateral eingelegte Applikator erscheint als dunkler, hypointenser Streifen.

6.2 Ergebnisse der bildmorphologischen Auswertung

6.2.1 Signalverhalten in den 48 Stunden- und 3 Monats-Kontrollen

Es konnten bei den 41 Patienten 158 Lebermetastasen ausgewertet werden. Davon zeigten 144 (91,1%) nach der LITT ein hypointenses T2 Binnensignal und 147 (93%) eine hyperintense Randzone. In der T1-gew. Sequenz konnte bei 150 Läsionen (94,9%) ein hyperintenses Signalverhalten in der Binnenzone, bei 151 (95,5%) eine hypointense Randzone dokumentiert werden (**Tab. 6.1**).

Tabelle 6.1

*Signalverhalten der therapierten und damit nekrotischen Läsionen in den T2- und T1- gewichteten Sequenzen in der 48 Stunden Kontroll-MRT.
Anzahl der ausgewerteten Tumoren bei 40 Patienten: 158*

Signalverhalten der nekrotischen Läsionen	hyperintens	isointens	hypointens
T2 Binnensignal	5	8	144
T2 Randsaum	147	9	2
T1 Binnensignal	150	4	4
T1 Randsaum	3	4	151

Konfiguration und Kontrastmittelverhalten der Koagulationsnekrosen:

Kontrastmittelaufnahme: keine, n=158

Konfiguration: geometrisch, n=158

Aus den dargestellten Werten lassen sich für die Signalintensitäten in den Nekrose- bzw. Koagulationszonen folgende Verteilungsmuster (siehe auch **Tab. 6.2**) erheben:

1. Koagulierte Herde zeigen in den T2-gew. Sequenzen ein hypointenses Signal zum normalen Lebergewebe im Bereich der Binnenzone und ein relativ hyperintenses Verhalten im schmalen peripheren Läsionsanteil (**Abb. 6.9**).
2. In den nativen T1-gew. Aufnahmen kann dagegen fast immer ein hyperintenses Verhalten der Binnenstrukturen dokumentiert werden und ein hypointenser peripherer Randsaum (**Abb. 6.7**).
3. Die Nekrosezonen zeigen keine Kontrastmittelaufnahme (**Abb. 6.8**).
4. Koagulationsnekrosen haben nicht mehr die typische rundliche Form der unbehandelten Tumoren. Sie sind jetzt geometrisch, d. h. vielfältig mit vielen unregelmäßigen Formvarianten, konfiguriert.

Das hyperintense Signal der T1-gew. Sequenz entsteht durch die hämorrhagische Inbibierung, d. h. durch eine flächenhaften Einblutung in die Nekrosezone zustande. Bekannt ist dieses Signalverhalten von intermediären Blutbestandteilen wie Oxy- und Desoxyhämoglobin, die Auswirkungen auf die T1-Relaxationszeit haben.

Tabelle 6.2

Zusammenfassung der bildmorphologischen Charakteristika der hepatischen Läsionen vor und nach LITT.

Parameter	Metastase	Nekrose post LITT
T2-Signal	hyperintens	hypointens
T1-Signal	hypointens	hyperintens
KM-Aufnahme	deutlich peripher	keine
Konfiguration	rund bis oval	geometrisch
Hämorrhagie	nein	häufig

Zweck dieser Klassifizierung (**Tab 6.2**) ist die Definition bildmorphologischer Kriterien zur Identifizierung lasertherapierter Läsionen.

Möglicherweise sind auch Aussagen zur Tumoraktivität der behandelten Herde möglich. Dies ist insbesondere von Bedeutung wenn sich im Rahmen der Verlaufskontrolle Veränderungen hinsichtlich der typischen Signalintensitäten in den Randzonen der therapierten Metastasen zeigen. Diese Veränderungen in Verbindung mit einer exakten Analyse der Größe der therapierten Läsion kann als verlässlicher Indikator für ein Tumorrezidiv angegeben werden.

Die beschriebenen Parameter sind also auch Grundlage für Einschätzung der lokalen Tumorkontrollen, d. h. für Inaktivität und Tumorprogression.

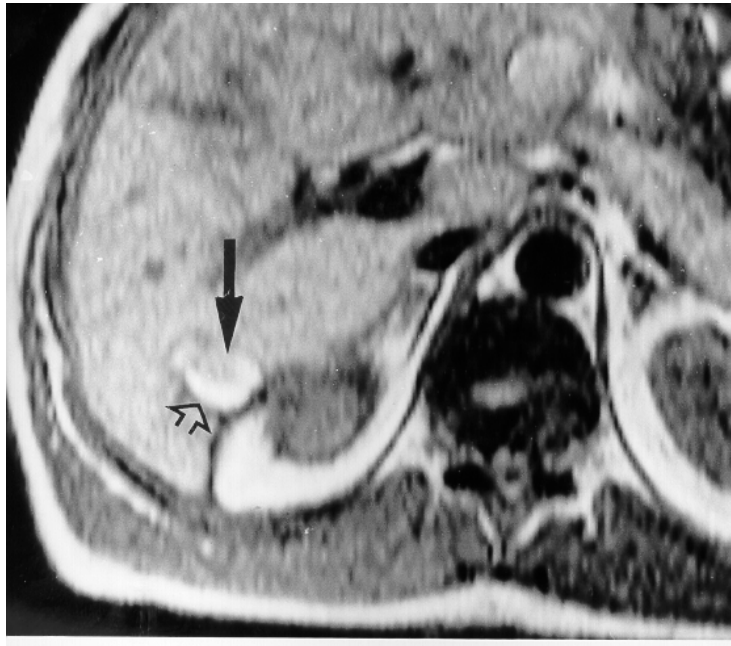


Abbildung 6.7

Gradientenechosesequenz (FLASH-2D) nativ in axialer Schichtorientierung - signalreiches hyperintenses Signalverhalten der Metastase (schwarzer Pfeil) nach LITT mit glatter Begrenzung und unregelmäßiger geometrischer Konfiguration sowie schmalem hypointensem Randsaum (offener Pfeil).



Abbildung 6.8

Gradientenechosesequenz (FLASH-2D) nach Kontrastmittelapplikation in axialer Schichtorientierung – fehlende Kontrastmittelaufnahme der Nekrosezone (Pfeil) im Gegensatz zum übrigen Lebergewebe. Die Pfeilspitzen markieren hämorrhagische Läsionsanteile, die sich auch vor KM-Gabe hyperintens verhielten, also keine KMaufnehmende Gebiete darstellen.



Abbildung 6.9

T2-gew. Spinechosequenz in axialer Schichtorientierung einer Läsion Segment 6 nach LITT etwa 48 h. Typische signalarme Binnentextur der Nekrose (n), scharf abgrenzbar und mit angedeutetem hyperintensem Randsaum (offene Pfeile).

6.3 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebenszeitberechnungen

6.3.1 Unterschiedliche Primärtumoren

Die größte Patientengruppe umfaßt die Gruppe der kolorektalen Karzinome, gefolgt von der Gruppe der Mammakarzinome, sowie der Hepatozellulären Karzinome. Die anderen, zahlenmäßig untergeordneten Primärtumoren verschiedenster Art sind in der Gruppe der sonstigen Tumoren zusammengefaßt.

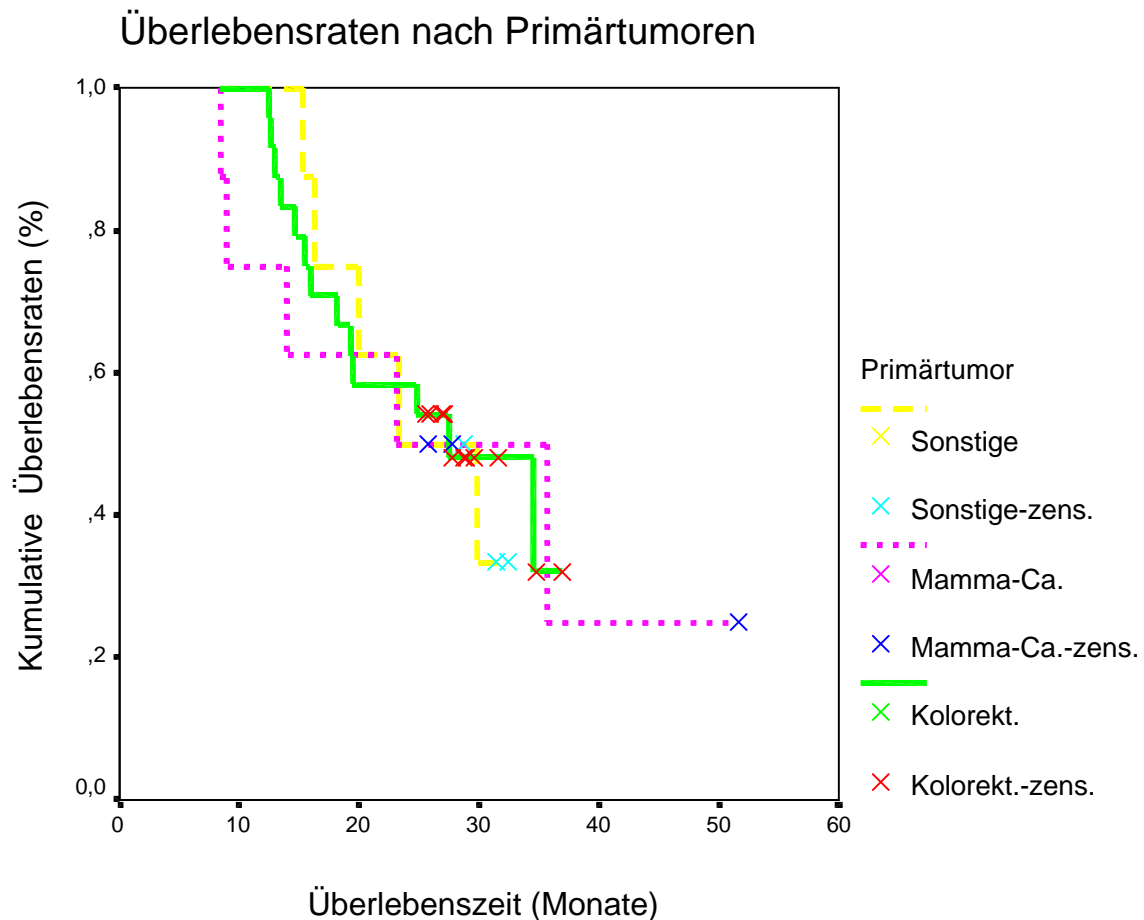


Abbildung 6.8

Graphische Darstellung der kumulativen Überlebensraten unterschieden nach Primärtumor, kalkuliert nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Hepatozellulären Karzinome sind hier noch als extra Gruppe mit dargestellt.

Statistische Überlebensraten für die einzelnen Primärtumoren:

A Kolorektale Primärtumoren:

Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Mean: 25,80	(21,67-29,93)
Median: 27,43	(15,14-39,73)

B Mammakarzinom als Primärtumor:

Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Mean: 28,60	(16,49-40,72)
Median: 23,07	(3,08-43,05)

C Sonstige Primärtumoren:

Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Mean: 23,83	(19,09-8,57)
Median: 23,30	(14,75-31,85)

Zum Auswertzeitpunkt sind von den untersuchten 41 Patienten noch 17 am Leben. Wie aus der **Abb. 6.10** zu entnehmen, haben die Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor einen leichten Überlebensvorteil von medianen 27 Monaten gegenüber Patientinnen mit einem Mammakarzinom (median 23 Monate).

Die Unterschiede zwischen den Überlebensraten sind nicht signifikant.

6.3.2 Klinische Phasen

Die Daten beziehen sich hierbei auf ein Patientenkollektiv, welches die 41 schon beschriebenen Patienten an der Stelle 72 bis 112 einschließt, also in Phase 2, aber alle Behandelten bis Anfang 1998 umfaßt. Es handelte sich um 207 Patienten.

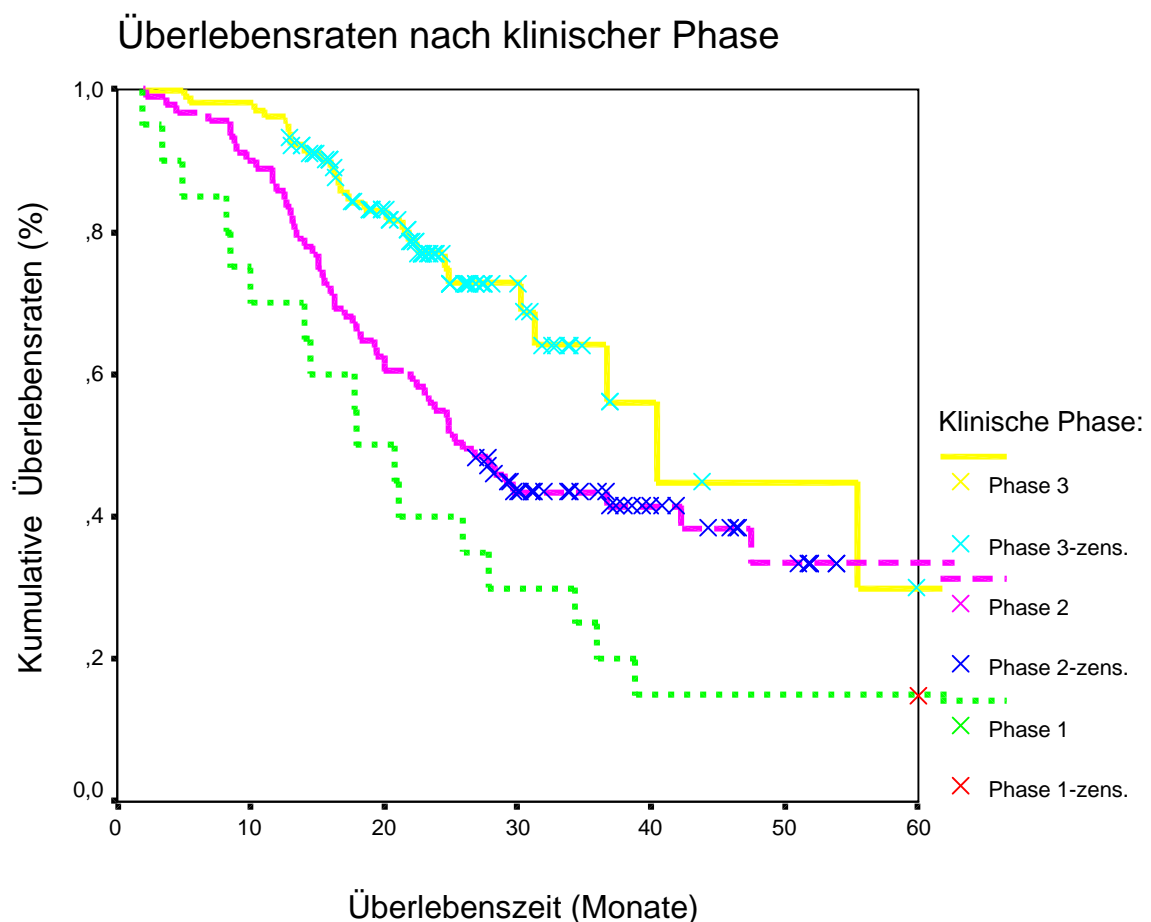


Abbildung 6.10

Darstellung der kumulativen Überlebenskurven für die Daten der Phasen 1 bis 3 berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode.

Tabelle 6.3

Dokumentation der noch lebenden Patienten der 3 Phasen.

PHASE	Patienten- anzahl	tot	lebend	Prozent	median [Monate]
1	20	17	3	15,00	17,90
2	91	55	36	39,56	25,93
3	102	27	75	73,53	40,37

Die Ausprägung der Unterschiede in den Überlebensraten ergab zwar signifikante Verbesserungen, aber aufgrund der unterschiedlichen Bedingungen in den jeweiligen Phasen ist ein derartiger Vergleich nicht zulässig.

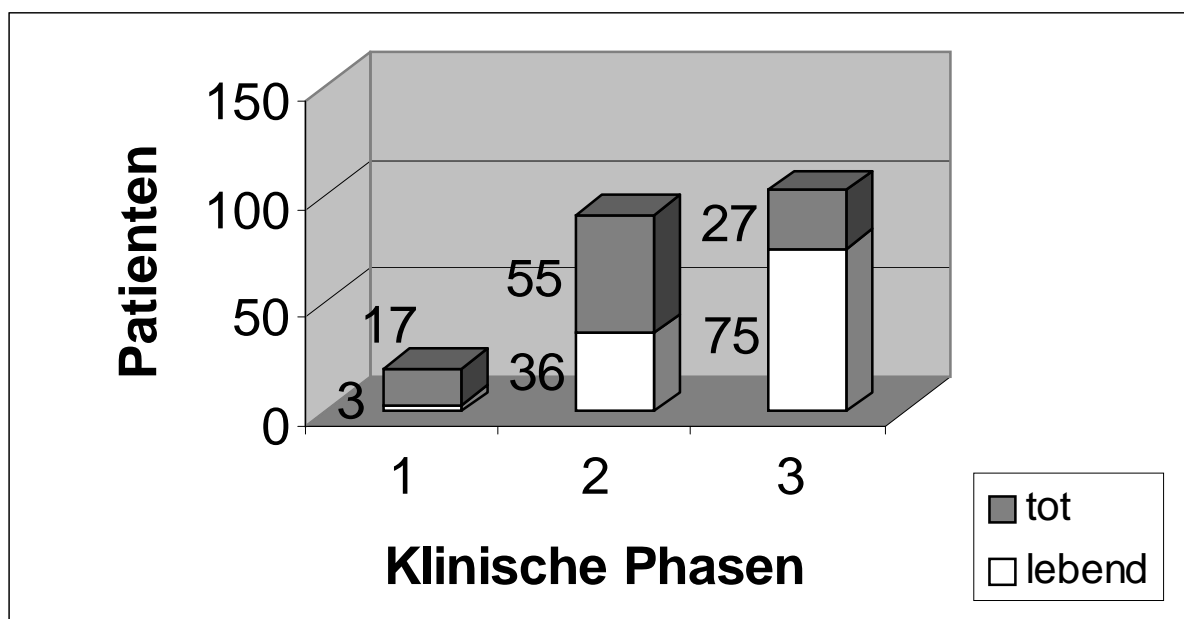


Abbildung 6.11

Verhältnis der noch lebenden und bereits verstorbenen Patienten der Phase 1 bis 3.

Patientenzahl insgesamt bis dahin:	213	
Davon aktuell verstorben:	99	(46,48%)
Noch lebend:	114	(53,52%)

Jedoch machen die eindeutig zunehmenden Überlebensdaten von Phase 1 zu 3, dargestellt in **Abb. 6.10**, **6.11** und **Tab.6.3**, folgendes deutlich:

Mit den deutlich verbesserten Überlebensraten von Phase 1 bis 3 dokumentiert sich die bei fast allen neu eingeführten Verfahren entstehende Lernkurve, die auf zunehmender Erfahrung der Operateure beruht. Diese betrifft mit zunehmender Anzahl der durchgeführten Interventionen eine Steigerung der Geschicklichkeit des Interventionalisten und der Effektivität des Teams bezüglich der praktischen Handlungen. Komplizierte Situationen können vorhergesehen und notwendige Manöver besser eingeplant werden, was sich dann in der zeitlichen Verkürzung und der Erfolgsquote der Intervention bei der Tumorausschaltung niederschlägt.

Praktisch bedeutet das eine optimale Applikatorposition, eine genaue Einschätzung der Wärmeausbreitung und komplikationsarme Zugangswege.

Die wachsende Erfahrungen betreffen also zusammenfassend:

- die Auswahl der Patienten, die von der beschriebenen Therapieform profitieren
- den effektiven Ablauf der Intervention
- die Herausarbeitung von Schlüsselphasen der Intervention, die für das spätere Therapieergebnis wichtig sind
- das Herausfinden der günstigsten Kontrollzeitpunkte, um rechtzeitige Re-Intervention oder Wechsel der Therapieart zu garantieren
- die Optimierung der an der Intervention beteiligten Gerätschaften

Als methodischer Fehler muß natürlich der kürzere Beobachtungszeitraum der Gruppe 3 gesehen werden, da diese Phase erst 2 Jahre nach der Phase 1 begann.

6.3.3 Indikation zur LITT

Z. n. Hemihepatektomie:

	Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Mean:	27,10	(22,35-31,86)
Median:	29,87	(19,15-40,59)

Bilobuläres Befallsmuster:

	Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Mean:	25,58	(18,56-32,59)
Median:	19,97	(4,31-35,63)

Allgemeine OP-Kontraindikationen:

	Überlebenszeit (Monate)	95 % Konfidenzintervall
Mean:	22,26	(14,74-29,77)
Median:	19,40	(13,85-24,95)

Beide Patienten, welche die Leberteilresektion ablehnten, sind derzeit am Leben.

Die in **Abb. 6.12** und **Tab. 6.4** dokumentierten Indikationen zur LITT zeigen leichte Überlebensvorteile für bereits teilresezierte Patienten. Das unterstreicht auch der noch lebende Patientenanteil zum aktuellen Zeitpunkt.

Tabelle 6.4

Überlebenszahlen nach Indikationen zur LITT

Indikation	Anzahl	tot	lebend	% lebend
Z. n. Hemihepatektomie	18	9	9	50
Bilobulärer Befall	18	13	5	27,7
OP-Kontraindikation	3	2	1	33,3
OP-Ablehnung	2	0	2	100
Insgesamt	41	24	17	41,46

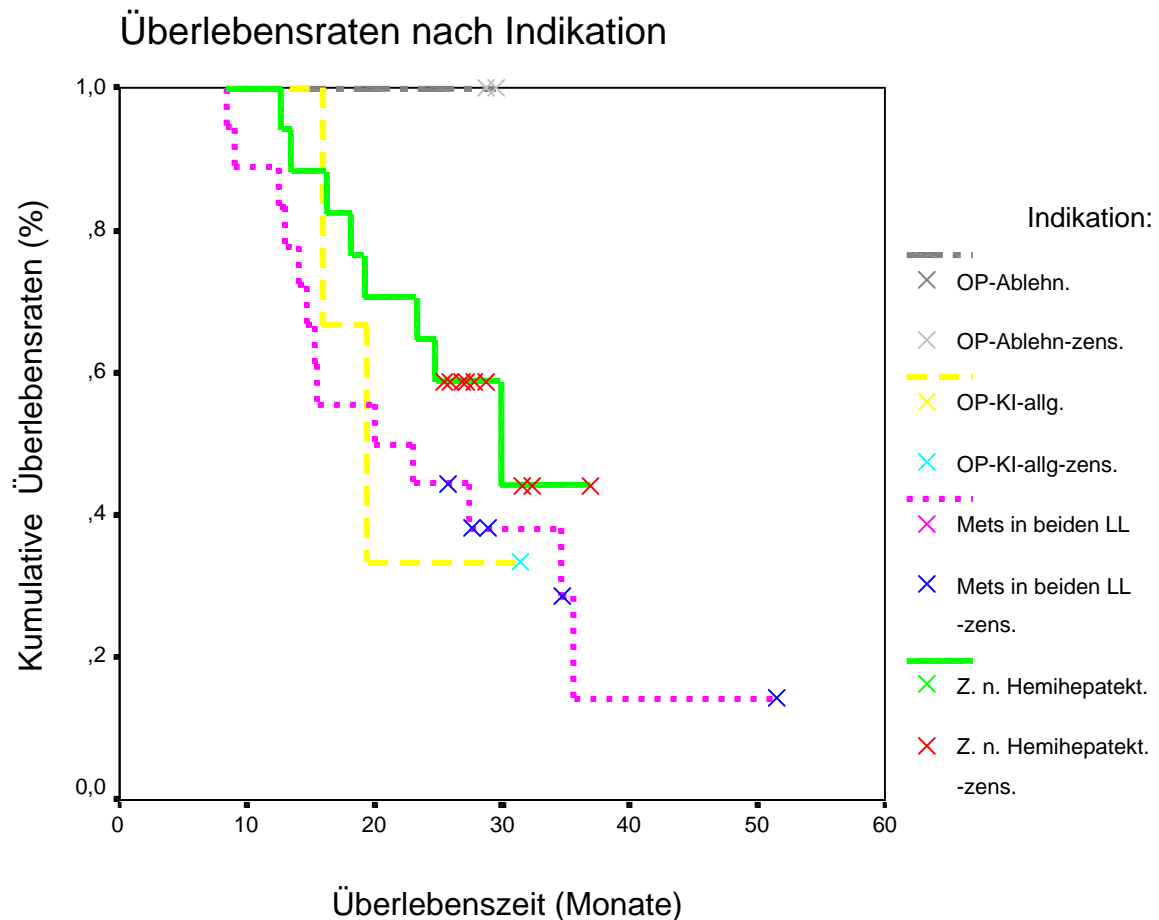


Abbildung 6.12

Kumulative Überlebensraten unterteilt nach der Indikation

Die besten Überlebensraten erzielen die bereits teilresezierten Patienten, gefolgt von Behandelten mit bilobulärem Befallsmuster. Mit Ausschluß der Operation wegen des bilobulären Befallsmusters oder allgemeiner Kontraindikationen war die bisher einzig kurative Behandlung nicht möglich. Im Gegensatz dazu sind bereits teilresezierte Patienten initial noch kurativ operiert worden, haben damit primär eine bessere Prognose als Patienten, die schon im Vorfeld als nicht resektabel eingeschätzt wurden.

Die hier ermittelten Daten sind natürlich nicht statistisch signifikant aufgrund der zu geringen Anzahl und auch wegen des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes. Zur statistischen Signifikanz sind weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen notwendig.

6.4 Lokale Tumorkontrollraten

Lokale Tumorkontrolle und Größendynamik insgesamt:

Dokumentation der Größenentwicklung der einzelnen, mit LITT therapierten Metastasen, die in den Verlaufskontrollen ausgemessen wurden (bezogen auf die Ausmaße nach Abschluß der LITT):

Anzahl der Läsionen: 160

Die Absolutzahlen und prozentualen Anteile sind in **Tab. 6.5** dargestellt.

Tabelle 6.5

Dokumentation des Größenverlaufs der mit LITT therapierten Leberherde über 3 und 6 Monate

Größenverlauf	Anzahl	%
progredient nach 3 Monaten	57	35,6
regredient nach 3 Monaten	103	64,4
progredient nach 6 Monaten	104	65,4
regredient nach 6 Monaten	56	34,6

Die Graphik (**Abb. 6.13**) macht die veränderte Situation nach 3 und nach 6 Monaten deutlich. Kann in der ersten posttherapeutischen Kontrolle nach initialer LITT noch die Hälfte der Läsionen als inaktiv dokumentiert werden, reduziert sich die Inaktivitätsrate nach 6 Monaten auf ca. ein Drittel.

Lokale Tumorkontrollraten in Abhängigkeit von der Metastasengröße:

1a Rezidivrate nach 3 Monaten für Metastasen <2 cm

Anzahl der Herde: 40

	Anzahl	%
inaktiv	30	75,0
Rezidiv	10	25,0

1b Rezidivrate nach 6 Monaten für Metastasen <2 cm

Anzahl der Herde: 40

	Häufigkeit	%
inaktiv	25	62,5
Rezidiv	15	37,5

2a Rezidivrate nach 3 Monaten für Metastasen zwischen 2-3 cm

Anzahl der Herde: 70

	Anzahl	%
inaktiv	46	65,7
rezidiv	24	34,3

2b Rezidivrate nach 6 Monaten für Metastasen zwischen 2-3 cm

Anzahl der Herde: 70

	Anzahl	%
inaktiv	22	31,43
Rezidiv	48	68,57

3a Rezidivrate nach 3 Monaten für Metastasen zwischen 3-4 cm

Anzahl der Herde: 41

	Häufigkeit	%
inaktiv	21	51,2
rezidiv	20	48,8

3b Rezidivrate nach 6 Monaten für Metastasen zwischen 3-4 cm

Anzahl der Herde: 41

	Häufigkeit	%
inaktiv	9	22,0
Rezidiv	32	78,0

4a Rezidivrate nach 3 Monaten für Metastasen >4 cm

Anzahl der Herde: 9

	Häufigkeit	%
inaktiv	6	66,7

rezidiv	3	33,3
---------	---	------

4b Rezidivrate nach 6 Monaten für Metastasen >4 cm

Anzahl der Herde: 9

	Häufigkeit	%
inaktiv	1	11,1
Rezidiv	8	88,9

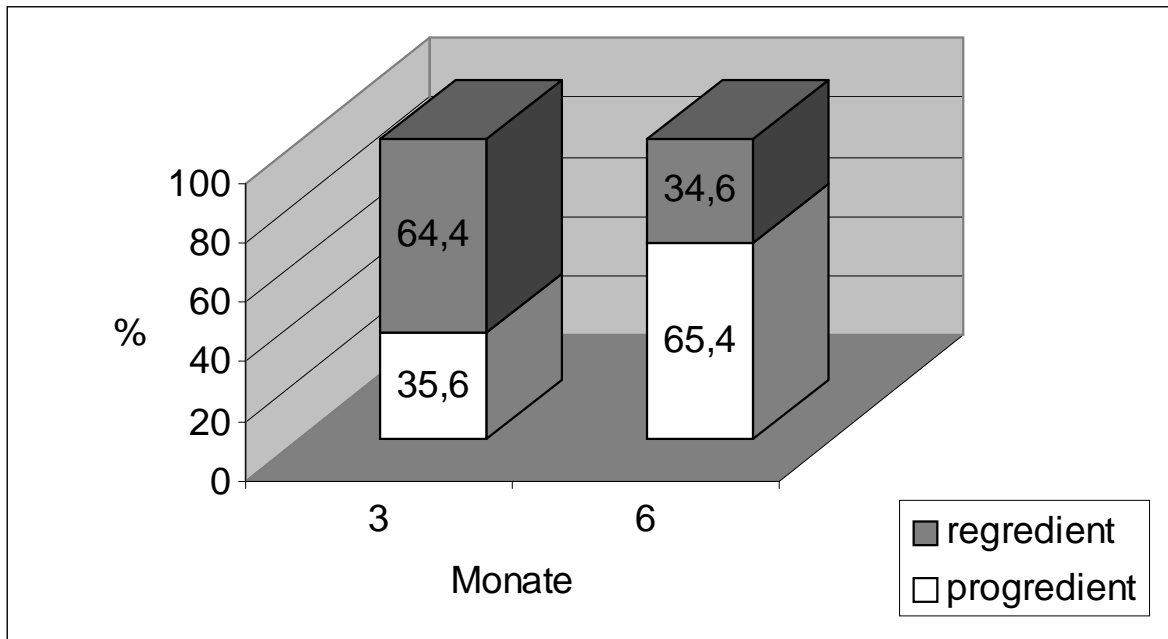


Abbildung 6.13

Lokale Tumorkontrollraten für 3 und 6 Monate für alle 160 LITT therapierten Herde. Die Einschätzung erfolgte in den alle 3 Monate erstellten Kontroll-MRT Aufnahmen.

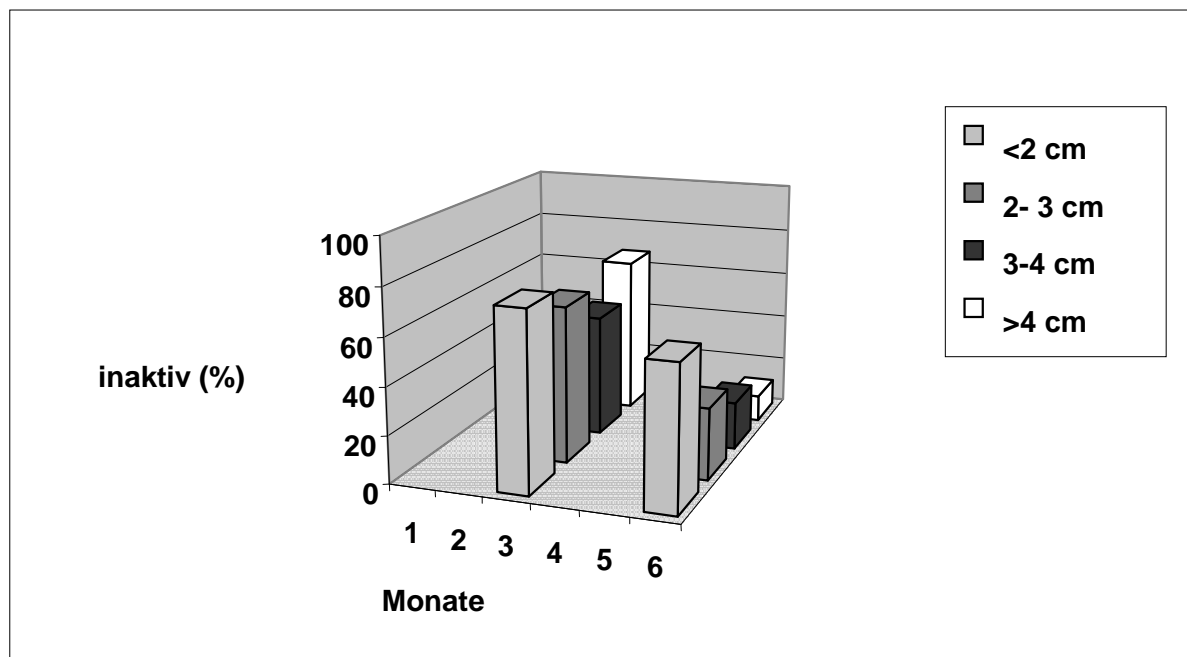


Abbildung 6.14

Erreichte lokale Tumorkontrollraten über einen Zeitraum von 3 und 6 Monaten in Abhängigkeit von der Metastasengröße.

- Aus **Abb. 6.14** geht hervor, daß für Herdegrößen unter 2 cm Kontrollraten 75% bzw. 64% für die 3 Monats- bzw. die 6 Monats-Kontrolle erreicht werden konnten.
- Bei Tumoren über 3 cm mußte allerdings schon nach der 3 Monats-Kontrolle bei der Hälfte der Patienten ein erneutes Wachstum der behandelten Metastase dokumentiert werden.

Die Untersuchung umfaßt ausschließlich mit konventionellen Systemen behandelte Läsionen, wobei der Ausbreitungsradius der mit 5 Watt betriebenen Faser maximal 2 cm erreicht. Wie schon beschrieben, kann eine Vergrößerung der Nekrose nur durch Variation der Applikationstechnik erreicht werden. Nahezu alle ausgewerteten Herde sind mit der Multiapplikationstechnik behandelt worden.

Als Ursache sowohl für die hohen Rezidivraten bei Herden die über 3 cm liegen, als auch für die gesamten Rezidive, muß eine ungenügende Inaktivierung der peripheren Tumoranteile gesehen werden, da eine erneutes Tumorwachstum immer asymmetrisch vom Rand der therapierten Läsion ausging (**Abb. 6.15** und **6.16**). Möglicherweise existiert eine Mikrometastasierung die der Darstellung der bildgebenden Verfahren noch entgeht.

Einzigste Lösung dieses noch zu klärenden Problems ist die Schaffung eines Sicherheitsabstandes um den Herd, wie auch bei der chirurgischen Resektion üblich. Die Multiapplikationstechnik zur Nekrosevergrößerung mit 3 bis 4 parallel gelegten Applikatorsystemen scheint mit der maximal erzielbaren Nekrosegröße an ihrer Grenze angelangt zu sein, da die hohe Anzahl von notwendigen Punktionen mit den damit verbundenen Risiken weitere zusätzliche perkutane Zugänge limitiert.

Als aussichtsreicher erscheint die Entwicklung eines gekühlten Applikators, mit dem eine Vervielfachung der applizierbaren Energie und damit der Nekrosegröße möglich werden könnte.

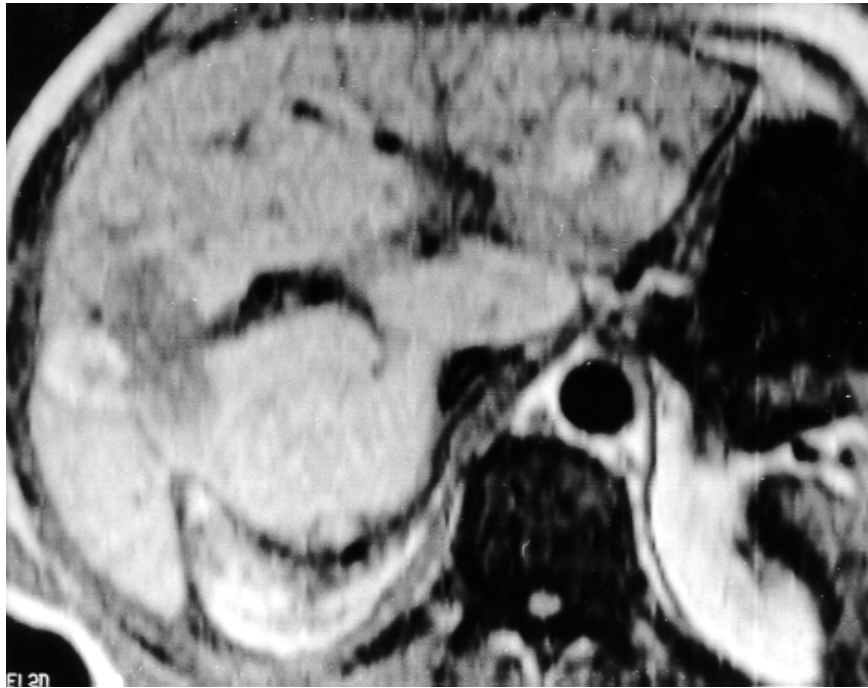


Abbildung 6.15

Native Gradientenechosequenz (FLASH-2D) in axialer Schichtorientierung einer Läsion im Seg. 6 bei Z. n. LITT: Signalreiche laterale Abschnitte der inaktiven Nekrose, des weiteren signalarme Anteile ventral und medial, die expansiv wachsen und im Verlauf größer werden. Rezidivwachstum.



Abbildung 6.16

T2-gew. Aufnahme der obigen Läsion: Signalarme Anteile der inaktiven Anteile lateral (offener Pfeil) und die inhomogenen, signalreichen Anteilen ventral und medial als Ausdruck für einsetzendes Rezidivwachstum (gebogene Pfeile).

6.5 Klinische Verläufe

Die **Tab. 6.6** und **Abb. 6.17** geben einen Überblick über den weiteren klinischen Verlauf nach Abschluß der initialen LITT-Behandlung.

Tabelle 6.6

Absolutzahlen und prozentuale Anteile der weiteren klinischen Verläufe

Verlauf	Anzahl der Pat.	%
neue intrahepatische Metastasen	36	87,7
Lungenmetastasen	14	34,1
LK-Metastasen	25	61,0
Hirnmetastasen	1	2,4
Knochenmetastasen	5	12,2
Peritonealkarzinosen	10	24,4
Zweittumoren	3	7,3
Rezidiv des Primärtumors	6	14,6

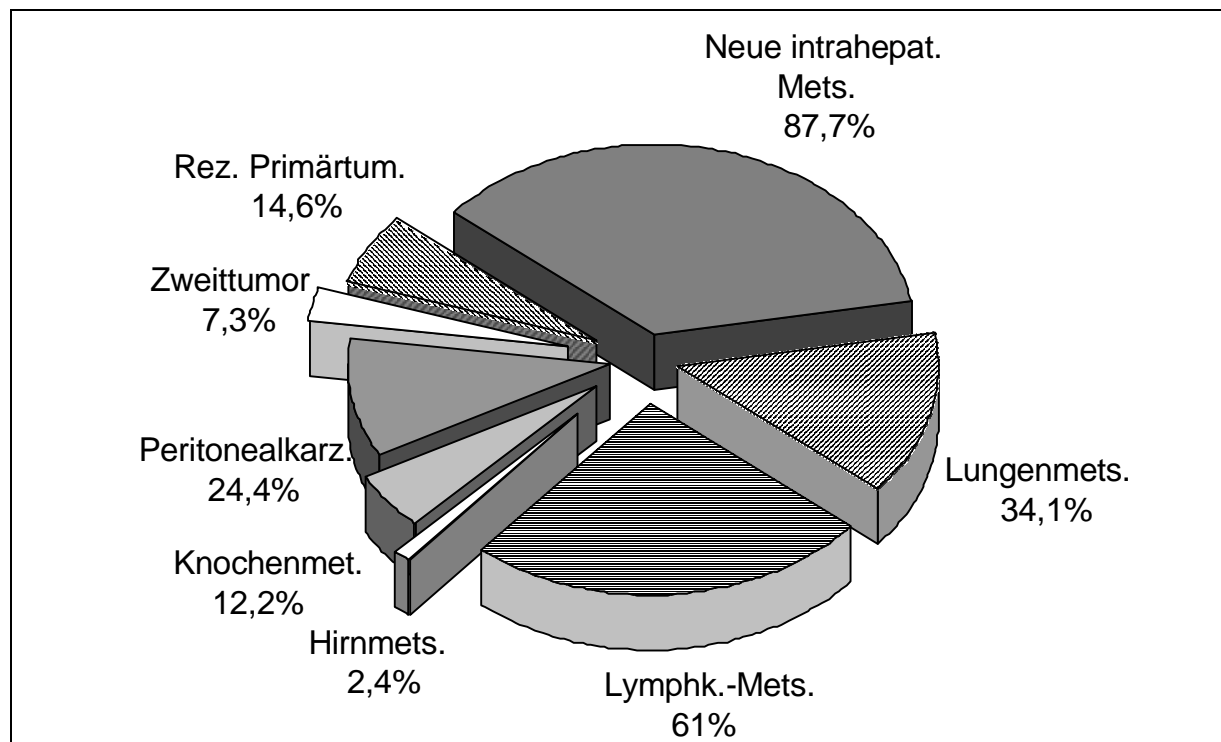


Abbildung 6.17

Darstellung der weiteren klinischen Entwicklung der 41 behandelten Patienten nach Abschluß der LITT.

- Im Vordergrund der weiteren klinischen Verläufe steht mit Abstand das intrahepatische Neuauftreten von Metastasen, was aus **Abb. 6.17** und **Tab. 6.6** deutlich wird. Fast 90% der Patienten sind betroffen. Diese neuen Herde schließen Rezidive bereits behandelter Stellen nicht mit ein!
- Entsprechen Anzahl und Größe wieder den Einschlußkriterien kann eine erneute LITT durchgeführt werden. Anderenfalls muß eine Therapie der Metastasen durch Chemotherapie oder andere Verfahren erwogen werden.
- Das Auftreten von Lungen- und Lymphknotenmetastasen im späteren Verlauf ist bei kolorektalen Karzinomen bereits bekannt. Somit stehen die relativ hohen Raten diesbezüglich in Einklang mit bekannten Metastasierungswegen. Eine Beeinflussung dieser Absiedlungen kann aufgrund des lokalen Charakters der Therapieform nicht erwartet werden.
- Beachtlich erscheint auch das Auftreten von Peritonealkarzinosen bei 25% der Patienten, die prognostisch als sehr ungünstig eingeschätzt werden müssen.

6.6 Weitere Therapieregime

Bei intra- oder extrahepatischen Rezidiven wurden die in **Tab. 6.7** dargestellten Therapieregime fortgeführt. Grundsätzlich kommt bei Vorliegen intrahepatischen Rezidive- oder Neuauftreten von aktivem Tumorgewebe eine erneute LITT in Betracht, dabei gelten die gleiche Einschlußkriterien wie bei der initialen Behandlung. Lassen die Anzahl der neuen Herde und auch extrahepatische Manifestationen eine starke Tumoraktivität vermuten, muß eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden, wobei eine Kombinationsbehandlung mit der LITT möglich ist.

Tabelle 6.7

Absolutzahlen und prozentuale Anteile der weiteren klinisch-therapeutischen Verläufe nach LITT

Therapie	Anzahl der Patienten	%
Re-LITT	20	54,1
Operation	1	2,2
Chemotherapie	14	37,8
anderere Therapiearten	3	6,3

Zusammenfassung:

- Bei der Hälfte der Patienten (n=20) war eine erneute Durchführung der LITT nach erneutem intrahepatischem Tumorwachstum möglich. Dabei ist die Intervention

nahezu beliebig wiederholbar. Als Einschlußkriterien gelten dieselben wie bei der initialen Behandlung.

- 1 Patient konnte in eine operable Situation überführt werden. Jedoch wurden 3 Monate nach der Operation wieder Metastasen im verbliebenen Leberanteil gefunden. Derzeit steht der Patient unter der Chemotherapie.
- Bei 14 Patienten wurde eine Chemotherapie eingeleitet, da eine erneute LITT wegen zu hoher Metastasenzahl oder des Auftretens extrahepatischer Tumormanifestationen nicht indiziert war.

6.6.1 Analyse der Todesursachen

Soweit bekannt stehen folgende Todesursachen bei den 24 verstorbenen Patienten im Vordergrund:

- 15 Patienten (37,5%) verstarben am Tumorprogression in der Leber
- 9 Patienten (22,5%) hatten extrahepatische Todesursachen, in erster Linie Peritonealkarzinosen.
- Von den aktuell 16 noch lebenden Betroffenen sind 3 (7,5%) derzeit tumorfrei.
- 13 Behandelte (32,5%) leben mit Tumormanifestationen in verschiedenen Organsystemen, unter anderem auch in der Leber und stehen zum größten Teil unter Chemotherapie oder noch in der LITT-Behandlung von weiteren Lebermetastasen.

6.7 Gesamtüberlebensdaten aller zum aktuellen Zeitpunkt therapierten Patienten

Bis Anfang 1999 haben sich 295 Patienten einer LITT unterzogen. Dabei sind mit 2204 Laserapplikationen 852 Metastasen therapiert worden.

In **Abb. 6.18 a/b** sind die entsprechenden Daten unterteilt nach Gesamtpatienten (alle Primärtumoren) und Patienten mit kolorektalen Metastasen dokumentiert.

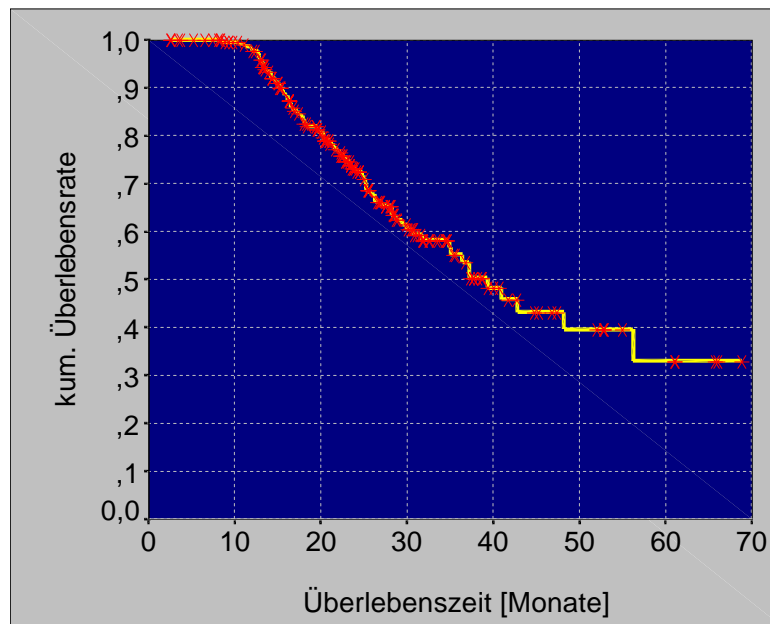


Abbildung 6.18 a

Überlebensraten des Gesamtpatientenkollektives (n=295 Patienten, 852 Läsionen, 2204 Laserapplikationen):

Die mittlere Überlebenszeit betrug 42,64 Monate (95% Konfidenzintervall: 38,31 - 46,97 Monate). Die mediane Überlebenszeit betrug 39,33 Monate (95% Konfidenzintervall: 32,86 – 45,80 Monate).

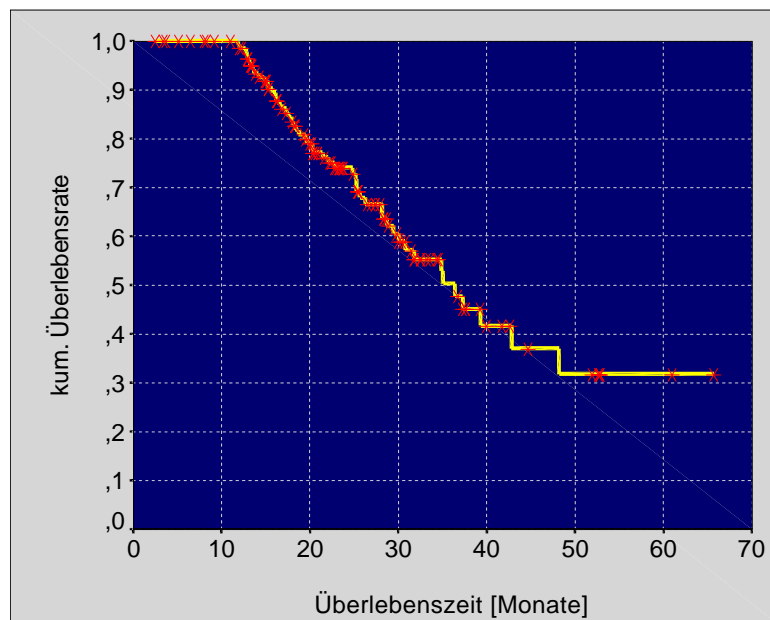


Abbildung 6.18 b

Überlebensraten der Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (n=175 Patienten, 541 Metastasen, 1568 Laserapplikationen)

Die mittlere Überlebenszeit betrug 40,01 Monate (95% Konfidenzintervall: 35,09 – 44,95 Monate). Die mediane Überlebenszeit betrug 36,43 Monate (95% Konfidenzintervall: 29,65 – 43,21 Monate).

6.8 Komplikationen und Nebenwirkungen

Tabelle 6.8

Aufgetretene Nebenwirkungen und Komplikationen bei der ausgewählten Gruppe von 40 Patienten, bezogen auf die Anzahl der Sitzungen (n=179) und alle mit konventionellen Applikatorsystemen behandelt.

Komplikationen	Anzahl	%
Pleuraerguß	6	15
subkapsuläres Hämatom	2	5
Hämorrhagie in Nekrose	0	0
Abszeß	0	0
intraabdominelle Blutung	0	0
Verletzung der Gallenwege	0	0
Todesfolge	0	0
lokale Wundinfektion (kutan)	0	0

Klinisch imponierten die Pleuraergüsse allenfalls durch leichte Schmerzen beim tiefen Inspirieren, während die subkapsulären Hämatome ein in erster Linie bildmorphologischer Befund waren (siehe **Abb. 6.19**). Die Patienten klagten über eine Druckdolenz an der Einstichstelle.

Die beobachteten Komplikationen (**Tab. 6.8**) heilten ohne weitere therapeutische Intervention aus. Lediglich Atemgymnastik und in 3 Fällen antibiotische Abdeckung unterstützten den Heilungsverlauf. Pleurapunktionen waren nicht notwendig.

- Zusammenfassend kann also bei 179 Eingriffen bei 40 Patienten auf 6 größere Pleuraergüsse und 2 subkapsuläre Hämatome zurückgesehen werden.
- Dabei war keine der Nebenwirkungen interventionsbedürftig.

Die folgenden **Abb. 6.20 a-c** bis **6.22 a-c** zeigen den typischen bildmorphologischen Verlauf einer erfolgreichen LITT von einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms im linken Leberlappen (Seg. 2). Als Leitstruktur für die Lage der Läsion in allen dargestellten Aufnahmen kann die unmittelbar dorsal des Herdes verlaufende Lebervene herangezogen werden. Dokumentiert wurden die Ausgangssituation vor dem Eingriff, die 48-Stunden- und die 6 Monats-Kontrolle.

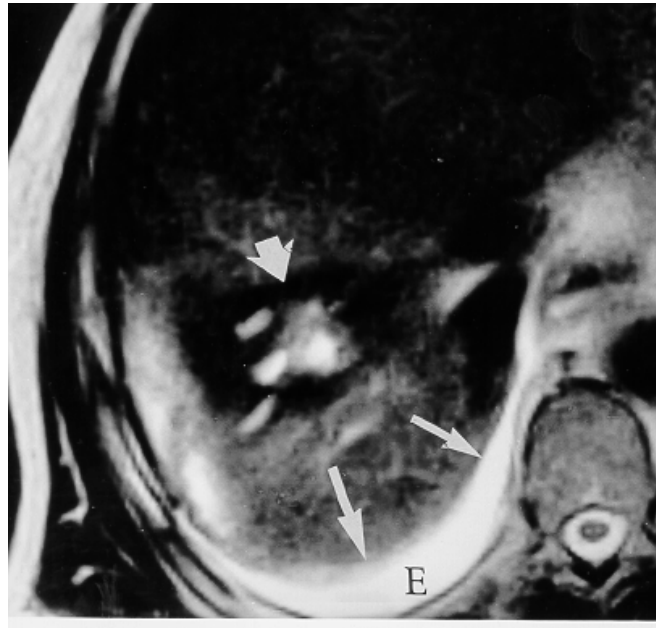


Abbildung 6.19

Signalreicher Saum (lange Pfeile) in den basalen Lungenabschnitten rechts im T2-gew. MRT-Bild als Ausdruck für Flüssigkeit im Pleuraraum – Pleuraerguß (E). Zentral im Segment 8 sitzende Läsion (kurzer Pfeil) 48 Stunden nach LITT.

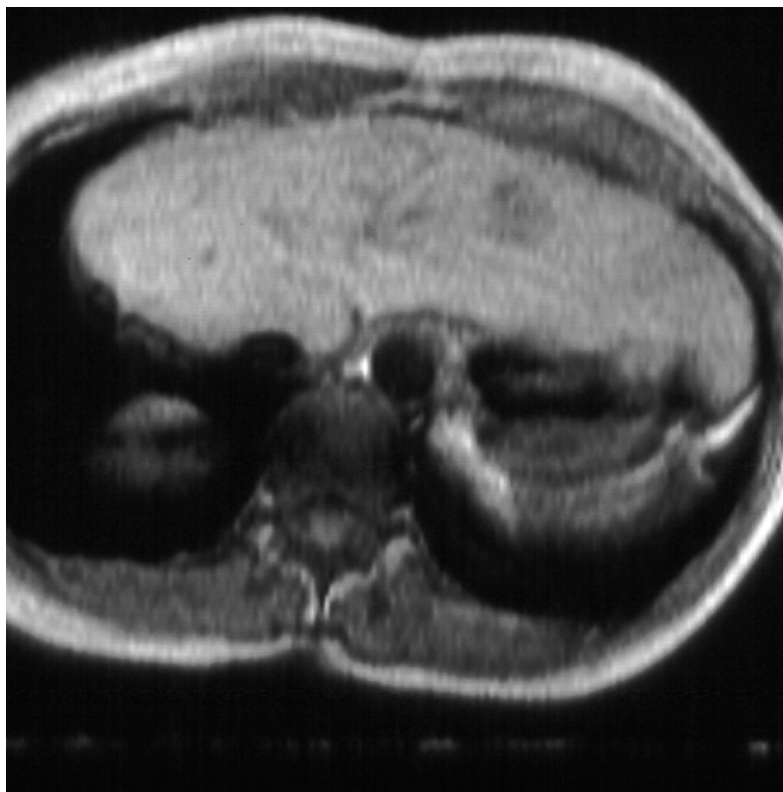


Abbildung 6.20 a

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nativ. Metastase eines kolorektalen Karzinoms im Segment 2. Hypointenser, rundlicher Herdbefund im linken Leberlappen.



Abbildung 6.20 b

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nach Gabe von Gadolinium-DTPA. Beachte randständig betonte Anreicherung der Läsion im Segment 2, die in der nativen Aufnahme noch deutlich hypointens zum umgebenden Leberparenchym imponierte.

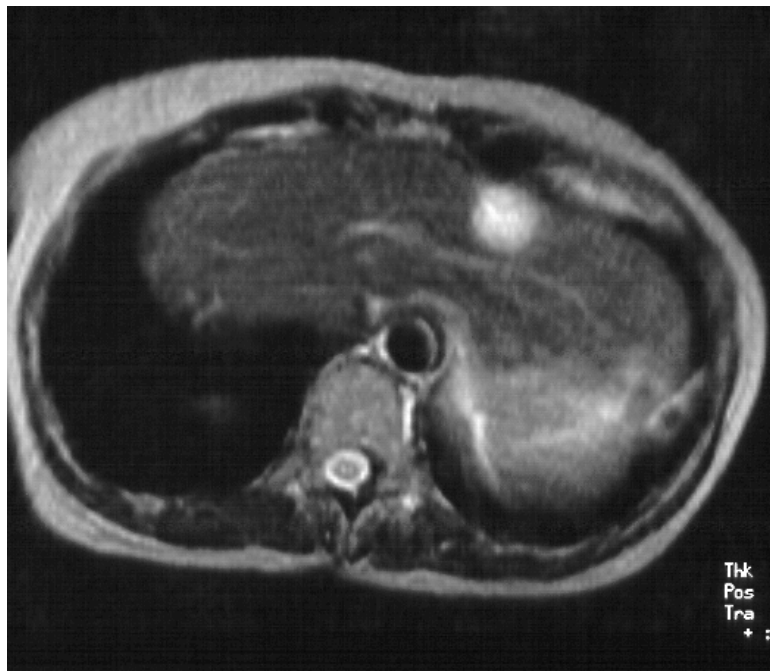


Abbildung 6.20 c

T2-gew. Spinechosequenz. Typisch hyperintensives Signalverhalten der Metastase mit leicht inhomogener Binnentextur.



Abbildung 6.21 a

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nativ ca. 48 Stunden nach LITT. Jetzt hyperintenses Signalverhalten und Fehlen der rundlichen Form. Hypointenser Randsaum in dieser Aufnahme angedeutet.



Abbildung 6.21 b

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nach Gabe von Gadolinium-DTPA bei 48 h nach LITT. Völliges Fehlen der Kontrastmittelaufnahme, scharfe Randbegrenzung und geometrische Konfiguration der Nekrosezone.



Abbildung 6.21 c

T2-gew. Spinechosequenz. Die Nekrosezone erscheint hypointens zum Lebergewebe mit hyperintensem Randsaum. Hier noch von schwach hyperintensem Hof als Ödemzeichen als frische Reaktion auf die laserinduzierten Veränderungen. Auch hier ist gut die geometrische Konfiguration zu erkennen.



Abbildung 6.22 a

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nativ der therapierten Metastase Segment 2 jetzt 6 Monate nach LITT. Insgesamt deutliche Größenregredienz und weiterhin hyperintenses Signalverhalten der Binnentextur. Noch schmaler hypointenser, gleichmäßiger Randsaum.



Abbildung 6.22 b

Gradientenechosequenz (FLASH-2D) nach Gabe von Gadolinium-DTPA nach LITT vor 6 Monaten. Weiterhin fehlt die Kontrastmittelaufnahme und scharfe Randbegrenzung. Zentral noch hyperintense Anteile sind Ausdruck der Restblutbestandteile und entsprechen keinem Enhancement.

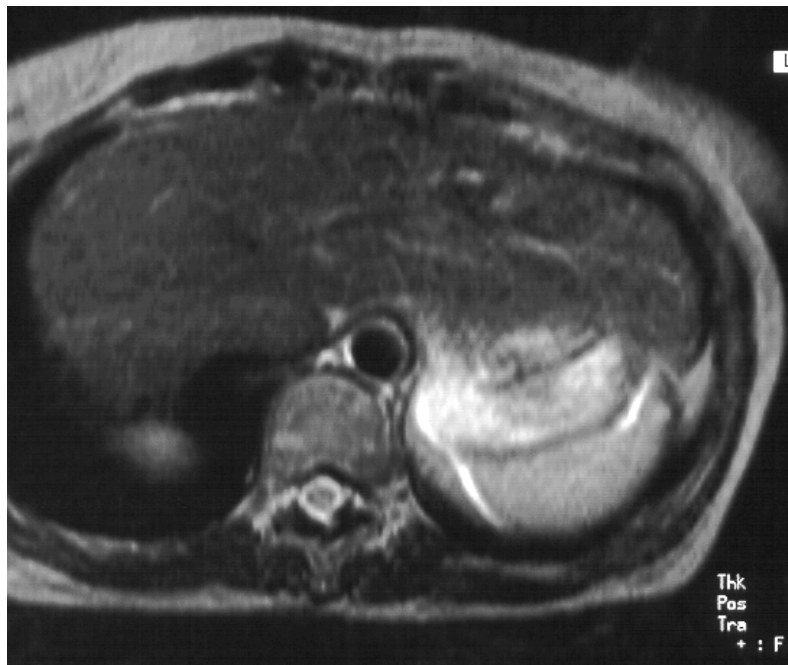


Abbildung 6.22 c

T2-gew. Spinechosequenz 6 Monate nach LITT. Die Nekrosezone erscheint weiterhin hypointens, aber viel kleiner. Kein Nachweis mehr einer hyperintensen Umgebungsreaktion, da die alle reaktiven Veränderungen abgeklungen sind.

7 Diskussion

Da sich die Ergebnisse fast ausschließlich auf die Metastasen des kolorektalen Karzinoms beziehen und die übrige heterogene Tumorgruppe sehr geringe Fallzahlen aufweist, wird im diesem Teil nur die Problematik der kolorektalen Primärtumoren behandelt.

7.1 *Epidemiologische Aspekte des kolorektalen Karzinoms*

Der bei weitem häufigste Primärtumor mit nahezu ausschließlich hepatischer Metastasierung ist das kolorektale Karzinom. 1995 traten in den USA ca. 140.000 neue Fälle dieser Tumorentität auf. Dabei starben ca. 56.000 Patienten aufgrund dieser Erkrankung.

In Deutschland beträgt der Anteil an der Gesamtkrebsmortalität bei Männern 12% und bei Frauen 14%. Aktuell geschätzte Zahlen für die jährliche Inzidenz in Gesamtdeutschland betragen für die Colonkarzinome 14000 bei Männern bzw. 19000 bei Frauen und für die Rektumkarzinome 8800 bzw. 8700. Damit steht das kolorektale Karzinom bei der männlichen Bevölkerung hinter dem Bronchialkarzinom an 2. Stelle, sowie bei den Frauen an 3. Stelle der häufigsten Krebserkrankungen nach dem Brust- und Lungenkrebs. Beide Geschlechter haben ca. ab dem 40. Lebensjahr ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Darmkrebserkrankung zu entwickeln (Wahrscheinlichkeit Alter unter 40 Jahren: 1:1700, über 40 Jahre: 1:120, über 60 Jahre: 1:25) [115].

7.2 *Aspekte des Metastasierungsverhaltens*

Weiß schätzte, daß ca. 20% der von kolorektalen Karzinomen betroffenen Patienten ausschließlich hepatische Filiae aufweisen. 1986 wurde eine Studie mit Autopsiedaten von 1541 Patienten veröffentlicht, die an einem kolorektalen Karzinom oder dessen Metastasen verstorben sind. Die Ergebnisse stützten dabei im wesentlichen das von Weiß und anderen Autoren favorisierte "Kaskaden-Modell" der Metastasierung von gastrointestinalen Tumoren, nach welchem Tumorzellen mit dem venösen Blutstrom (also "stromabwärts") schrittweise in die nächstliegenden Organe und von dort weiter getragen werden [18,104]. Es wird weiterhin eine Abhängigkeit von dessen Blutdurchfluß vermutet. Durch die venöse Drainage der Pfortader des gastrointestinalen Systems sind die Leber und anschließend die

Lungen die nächsten Metastasierungsschwerpunkte entsprechend der o. g. Annahme. Die Studie ergab, daß auf 85% der untersuchten Patienten das Kaskadenmodell zutraf. Bei 73% der Patienten mit hepatogener Metastasierung sind bei der Autopsie in keinen weiteren Organen Filiae gefunden worden [113].

Damit erscheint bei vielen Erkrankten die Ausprägung des hepatischen Befalls zunächst der bestimmende Faktor für die Überlebenszeit zu sein.

Stangl beobachtete in diesem Zusammenhang 1099 Patienten, die keine Therapie erhielten (n=484), denen systemische (n=70) oder regionale Chemotherapie (n=123) verabreicht wurde oder die chirurgisch reseziert wurden (n=340). Unbehandelt lebten die Patienten median 7,5 Monate, die 1, 2, 3 und 5 Jahres Überlebensraten lagen bei 31%, 7,9%, 2,6% und 0,9%. Für die chemotherapierten Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 12,7 und 11,1 Monaten, jedoch überlebte kein Patient 4 Jahre [97].

Auch kleinere Studien von Bengmark und Palmer beobachteten ebenfalls nur mediane Überlebensraten von 7,5 Monaten bzw. 12 Monaten für unbehandelte Lebermetastasen, unabhängig vom Patientenalter und der Lage des Primärtumors [11,74]. So kann man die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ohne Therapie vom Diagnosebeginn zwischen 4 bis 12 Monate ansetzen, wobei eine große Variationsbreite gesehen werden kann, die nach Literaturangaben vorwiegend vom Anteil des betroffenen Lebergewebes (PLR-Percentage of Liver Replacement / Involvement) abhängt [51,81].

Zusammenfassend muß also die Prognose unbehandelter kolorektaler Lebermetastasen als sehr schlecht eingeschätzt werden.

7.3 Chirurgische Therapieverfahren

Derzeitiger Goldstandard der Therapie von Lebermetastasen ist die chirurgische Resektion.

Aktuelle Studien mit sehr großen Patientenzahlen stammen u. a. von Scheele et. al und von Nordlinger (siehe auch **Tab. 7.1**) In einem Kollektiv von 1766 Patienten, die von 1960 bis 1993 wegen hepatischer Metastasierung eines kolorektalen Karzinomes erfaßt wurden, konnten letztendlich 473 Patienten einer Leberresektion kurativer Absicht unterzogen werden, d. h. unter 30%! Bei dieser Gruppe wurden unter Einschluß der Operationsletalität (4,4%, Bereich von 11,5% bis 4,1%)

kumulative 3-, 5-, 10- und 20 Jahre Überlebensraten von 46%, 33%, 22% und 18% erreicht.

Als entscheidender Prognosefaktor zeigte sich vor allem die R0-Resektion, also die komplette Tumorentfernung mit Sicherheitsabstand (von ca. 1 cm). Weitere Faktoren waren das histologische Grading des Primärtumors, der mesenteriale Lymphknotenbefall und der Diagnosezeitpunkt - metachron aufgetretene Metastasen hatten eine günstigere Prognose als synchrone. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit anderen Autoren [90]. Von Bedeutung erwiesen sich auch Anzahl und Verteilung von Satellitenmetastasen, sowie der maximale Läsiondurchmesser (<5 cm) [86]. Die oben genannten Faktoren werden heute als "Nordlinger Score" zur prä-operativen Prognose – und Risikoabschätzung von vielen Zentren verwendet.

Entscheidend für den Erfolg einer aufwendigen, nicht ungefährlichen und kostenintensiven Leberresektion ist also die sorgfältige Patientenselektion und richtige Indikationsstellung [21], zumal die perioperative Mortalität im internationalen Vergleich um 4% anzusetzen ist.

Waren Anfang der 80-iger Jahre noch bilateraler Leberlappenbefall und mehr als 3 Läsionen eine OP-Kontraindikation [3,114], haben neuere Studien gezeigt, daß diese Faktoren nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose verbunden sind [19,33,87,88,114].

Sind die o. g. Faktoren noch häufig Diskussionspunkte, wird die vorliegende extrahepatische Tumormanifestation nahezu einheitlich als Kontraindikation zur chirurgischen Intervention beurteilt [30,33,42,45]. Eine frühe Studie der Mayo-Klinik erbrachte eine Reduktion der 2- und 3 Jahres Überlebensrate von 72% und 63% ohne extrahepatischen Tumor auf 36% bzw. 11% mit extrahepatischem Tumor [2].

Eine Verbesserung der R0-Situation scheint sich durch die in den letzten Jahren verstärkt angewandte anatomiegerechte Resektionstechnik zu ergeben [85]. Dabei wird sich an der Segmententeilung nach Couinaud orientiert, die den betroffenen Leberanteil versorgenden Gefäß- und Gallengangsstrukturen (entsprechende Äste der A. hepatica, V. portae, Ductus hepaticus, V. hepatica) dargestellt und durchtrennt, Parenchymdissektionen in Hilusokklusion nach Pringle durchgeführt und die Resektionsfläche mit gezielten Umstechungen, Titanclips und Infrarotkontaktkoagulation versorgt.

Die verstärkte Verbreitung moderner bildgebender Verfahren wie die Angio- und Spiraltechnik in der Computertomographie, die Magnetresonanztomographie sowie

die Möglichkeit der intraoperativen Sonographie erhöhen den Patientenanteil, der für eine Resektion in Frage kommt.

Rezidive nach Operation: Da bis zu 60-70% der Patienten nach initialer Therapie Tumorrezidive erleiden [38,54,69], wird nach dem Ermessen vieler Autoren den konsequenten Kontrolluntersuchungen ein hoher Stellenwert eingeräumt. Weiterhin wird eingeschätzt, daß insgesamt die Mehrheit der Patienten mit kolorektalem Karzinom nicht von einer OP profitierte, sondern trotzdem am hepatischen Tumor oder seinem Rezidiv verstorben ist [1,66]. In den Studien anderer Autoren konnte wiederum im Vergleich zum Spontanverlauf bei der Mehrzahl der Behandelten der Tod durch Leberversagen verhindert werden [99]. Unter Berücksichtigung des ständig steigenden Kostendruckes können auch in dieser palliativen Situation durch Reresektionen, Chemotherapie und lokal ablativ Verfahren noch Verbesserungen der Überlebensraten erreicht werden [89]. Leider kommen bei Erleiden eines hepatischen Rezidives nur noch 10-12% der Patienten für eine Re-Resektion in Frage, wobei dann aber die Prognose ähnlich der initialen OP liegt [31,40].

Tab. 7.2 mit Zahlenmaterial über die Anzahl und zusätzlich den Ort des Tumorrezidives läßt erkennen, daß sowohl die hepatische als auch die extrahepatische Rezidivhäufigkeit hoch ist. Bei den unterschiedlichen Zahlenangaben spielt sicher die Patientenselektion der jeweiligen Klinik eine große Rolle.

Tabelle 7.1

Literaturübersicht der wichtigsten Studien der chirurgischen Resektionen kolorektaler Lebermetastasen [50].

Autor	Jahr	Pat.-zahl	solitäre Läsionen	Rezidiv [%]	periop. Mort. [%]	5J ÜL	median	Literatur
Foster	1978	168	N. D.*	N. D.*	5	20	N. D.*	[34]
Fortner	1984	75	N. D.*	N. D.*	7	35	N. D.*	[33]
Iwatsuki	1983	60	63%	N. D.*	0	45	N. D.*	[47]
Butler	1986	62	68%	N. D.*	10	34	N. D.*	[19]
Adson	1987	141	75%	N. D.*	4	25	28	[1]
Hohenberger	1988	82	N. D.*	73	4,8		25	[42]
Hughes	1988	859	N. D.*	N. D.*	N. D.*	33	N. D.*	[44]
Ringe	1990	157	N. D.*	N. D.*	4,5	23	34,9	[81]
Doci	1991	100	N. D.*	69	5,0	30	28	[29]
Ooijen	1992	118	N. D.*	58	7,6	21	26	[73]
Sugihara	1993	159	N. D.*	59	1,3	48	N. D.*	[101]
Scheele	1996	1766	N. D.*	67	4,4	33	N. D.*	[86]
Nordlinger	1996	1568	N. D.*	55	2,3	28	N. D.*	[68]
Schlag	1990	122	52%	N. D.*	4	30	N. D.*	[90]
Rosen	1992	280	62%	N. D.*	4	25	N. D.*	[82]
Lorenz	1997	110	62%	N. D.*	5	30	N. D.*	[61]
Gayowski	1994	204	45%	N. D.*	0	32	N. D.*	[36]
Fong	1997	456	53%	N. D.*	3	38	N. D.*	[32]
Ohlsson	1998	128	N. D.*	N. D.*	6	25	N. D.*	[70]
Schlag	1999	49	N. D.*	N. D.*	4	29	N. D.*	[92]

N. D.* - Nicht Dokumentiert

Tab. 7.1 mit den wichtigsten, in den letzten Jahren veröffentlichten Studien von chirurgischen Resektionen kolorektaler Lebermetastasen zeigt folgende Punkte:

1. 55-73% der kurativ resezierten Patienten erleiden ein Tumorrezidiv
2. die perioperative Mortalität liegt je nach Arbeitsgruppe um 2,3 bis 7,6%
3. Überlebensraten nach 1 bzw 5 Jahren: 71-82% bzw. 21-48%
4. Alle Studien haben einen sehr hohen Anteil an solitären Lebermetastasen.

Tabelle 7.2

Literaturübersicht der wichtigsten Studien über hepatische- und extrahepatische Tumorrezidive nach Leberteileresektion

Autor	Jahr	Patienten- zahl	hepat. Rez.	extrahepatisches Rez.	beide	Literatur
August	1984	33	11	9	N. D.*	[8]
Fortner	1984	37	5	10	2	[33]
Steel	1984	30	3	9	1	[99]
Cady	1985	23	7	N. D.*	N.D.*	[20]
Petrelli	1985	36	2	4	11	[76]
Butler	1986	62	10	N. D.*	10	[19]
Bozetti	1987	45	11	12	5	[16]
Hughes	1986	607	148	106	154	[46]
Schlag	1990	122	17	8	55	[91]
Doci	1991	95	28	28	14	[29]
VanOoijen	1992	117	20	34	14	[73]

*N. D. - Nicht Dokumentiert

7.4 Chemotherapie

Mit dem Ziel der Senkung Primärtumorrezidive, aber auch der beschriebenen Rezidivrate nach Leberteileresektion wird adjuvant zum einen nach Operation, zum anderen aber auch in palliativer Intention bei bereits erfolgter Metastasierung eine systemische, intraarterielle, intraportale oder auch intraperitoneale Chemotherapie verabreicht.

In den bisherigen Studien kam 5-Fluorouracil (5-FU) (als Monosubstanz oder in Kombination mit zusätzlichen Stoffen, wie z. B. Levamisol oder Methotrexat) und sein Metabolit Fluorodeoxyuridine (FUdR) zur Anwendung.

Die intraarterielle Applikationsform begründet sich auf der Tatsache, daß Metastasen ab 5 mm Größe vorwiegend arteriell versorgt werden und damit arterielle Zytostatikagaben zu höheren intratumoralen Konzentrationen führen [6]. Implantierbare Zytostatikapumpen machen eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden möglich. Überlebenszeiten von 24 bis 51 Monaten werden berichtet [75,106]. Neben den katheterbezogenen Problemen wie Thrombosen und Infektionen, treten als Nebenwirkungen häufig chemische Hepatitiden (20-70%), biliäre Sklerosen (25%), sowie Diarrhoen und Neutropenien auf.

Voraussetzung für ein regionales Vorgehen ist im allgemeinen der Ausschluß extrahepatischer Metastasen, da trotz der limitierenden Rolle des Leberbefalls mit der regionalen Therapie der Tumorerkrankung als systemisches Geschehen nicht Rechnung getragen wird. Andererseits konnten in einigen Studien trotz regionaler Applikation sehr hohe systemische Konzentrationen des Chemotherapeutikums beobachtet werden, mit entsprechenden therapeutischen, aber auch toxischen Wirkungen.

Die systemische Chemotherapie kann bisher nur auf das 5-FU als einzig wirksame Substanz zurückgreifen. In Kombination mit Leukovorin konnte in einer Metaanalyse eine Ansprechrate von 23% gesehen werden [77]. Leukovorin und Levamisol sollen als Biomodulatoren die Wirkung des 5-FU intensivieren. Toxische Erscheinungen sind Übelkeit, Erbrechen, Stomatitiden, Durchfälle und Myelodepressionen, welche die fast immer asymptomatischen Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können.

Grundsätzlich hat sich aber die intraarterielle Chemotherapie kolorektaler Lebermetastasen über einen A. hepatica-Katheter versus einer systemischen Chemotherapie in randomisierten Studien als wirksamer erwiesen, wenn auch nicht in allen signifikant [50]. Objektive Tumorresponse-Raten von bis zu 50% gegenüber 20% Response der systemischen Chemotherapie konnten gezeigt werden, jedoch implizieren diese Ergebnisse noch keineswegs eine Verbesserung der Prognose oder der Überlebenszeit. Verwendete Substanzen für die arterielle Therapie außer 5-FU sind Doxorubicin, Epi-Doxorubicin, Mitoxantron, Mitomycin C und Cisplatin.

Als Standardregime setzt sich derzeit das modifizierte Ardan-Schema durch, das eine wöchentliche 24-Stunden Hochdosisinfusion 5-FU (2600 mg/m^2) mit Leukovorin (500 mg/m^2) kombiniert und damit in klinischen Phase 2 Studien Ansprechraten zwischen 38 und 44% erzielte [53,110]. Weh konnte kürzlich in einer Phase III Studie eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensrate im Vergleich zum bisher gängigen Mayo-Schema herausarbeiten. Mediane Überlebensraten von 463 Tagen stehen 370 Tage des monatlich verabreichten, niedriger dosierten Therapieprotokolls gegenüber (Tag 1-5 mit 5-FU 425 mg/m^2 als Bolus mit FA 20 mg/m^2 i.v. als Bolus). Nebenwirkungen sind auch hier vor allem Mukositiden, Übelkeit, Durchfälle und das Hand-Fuß-Syndrom [111].

Weitere Substanzen werden derzeit auf ihre Wirksamkeit untersucht. Bismuth behandelte kürzlich 330 Patienten mit initial nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen mit systemischer Gabe von 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin.

Nach Behandlungsende waren 53 Patienten in eine resektable Situation überführt worden. Kumulative 3- bzw. 5 Jahres-Überlebenszeiten von beeindruckenden 54% bzw. 40% wurden dokumentiert [13].

Bei Tumorprogression unter 5-FU sind heute "second line" Optionen mit Irinotecan (CPT-11) als Monotherapie und Oxaliplatin (L-OHP) in Kombination mit 5-FU in der Erprobung, während in 4 großen europäischen Zentren entsprechende Studien zur Wirksamkeit und Toxizität betrieben werden [12,14].

Kleinere Studien wurden mit der intraperitonealen Applikation von 5-FU über einen implantierten Tenckhoff-Katheter durchgeführt. Außer auftretenden abdominellen Beschwerden konnte keine Verbesserung der Überlebensraten gezeigt werden [4,8]. Weiterhin wird über eine adjuvante postoperative Immuntherapie mit Monoklonalen Antikörpern (MAK) 17-1A berichtet, die Karzinomzellen über eine Aktivierung von Monozyten und Lymphozyten lysieren und zum Zelltod führen soll. Ein ähnlicher Ansatz ist die Impfung mit autologen Tumorzellen, die mit einem Newcastle-disease-Virus inkubiert wurden. Die nicht mehr teilungsfähigen Tumorzellen stimulieren das Immunsystem über die Präsentation von Tumorantigenen mit Viruskomponenten. Körpereigene Lymphozyten und Makrophagen eliminieren daraufhin die Mikrometastasen [43]. Die Immuntherapie konnte im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit und auch der Überlebenszeit nachweisen [91].

Zusammenfassend ergeben sich für die systemische Chemotherapie folgende Aspekte:

1. Systemischer Charakter mit Inaktivierung aller, auch bildmorphologisch nicht darstellbarer Tumorzellen in allen Organsystemen.
2. Im allgemeinen jedoch hohe psychische und physische Belastung der fast immer asymptomatischen Patienten durch die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten.
3. Die derzeit erzielten Ergebnisse bezüglich der Ansprech- und Remissionsraten liegen deutlich unter denen der mit Resektion behandelten Patienten. Damit besteht eine hohe Belastung des Allgemeinbefindens bei relativ geringer Verbesserung der Überlebenszeit.

7.5 Lokale ablative Verfahren

Somit ist bei Patienten, die keine Kandidaten zur potentiell kurativen Leberteilektomie sind, die palliative Behandlung der hepatischen Erkrankung immer noch unbefriedigend.

Lokal ablative Verfahren zerstören lediglich die bildmorphologisch sichtbaren Tumorherde und schonen die nicht betroffenen Leberabschnitte, wodurch auch Patienten mit eingeschränkter Leberfunktionsreserve therapierbar sind.

Die physikalischen Prinzipien der Gewebezerstörung der einzelnen verfügbaren Methoden sind:

1. Erwärmung (Laser, RF-Wellen, fokussierter Ultraschall)
2. Unterkühlung (Kryotherapie)
3. Lokale Injektion von Zelltoxinen (hochkonzentrierter Alkohol, Chemotherapeutika)

Kryo-oder Kältetherapie

Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt durch gezielte lokale Unterkühlung des Gewebes bis unter -190° Celsius. Der anschließende Auftauprozess führt zu Rupturen der Zellmembran und kleinen Blutgefäße, zu Flüssigkeitsverschiebungen von intra- nach extrazellulär mit Folge einer lokalen Hypoxie, was letztendlich eine irreversible Gewebeschädigung verursacht [55]. Zur Platzierung der sogenannten Kryosonden muß derzeit allerdings noch laparotomiert werden, somit sind alle allgemeinen Risiken der Vollnarkose, der personelle und apparativ-technische Aufwand und nicht zuletzt die psychische Belastung einer Operation zu berücksichtigen. Der durchschnittliche Klinikaufenthalt wird je nach Zentrum mit 6 bis 10 Tagen bei komplikationslosem Verlauf angegeben. Die Führung der einzelnen oder mehreren Sonden (Durchmesser 3-8mm) ins Zielgebiet erfolgt mittels intraoperativer Sonographie. Anschließend wird durch die Einleitung von flüssigem Stickstoff oder Argon die Unterkühlung eingeleitet, über 10 bis 20 Minuten fortgeführt und dann ein aktiver Auftauprozess begonnen. Dieser Gefrier-Auftauzyklus wird 1 bis 2 mal wiederholt, um einen vollständigen Zelltod im therapierten Bereich zu erzielen. Als Monitoringverfahren dient dabei die intraoperativ angewandte Sonographie [17]. Hauptindikationen sind Läsionen, die chirurgisch nicht mit einem Sicherheitsabstand resezierbar sind, die nahe an der Leberoberfläche liegen und die eine Größe von 6 cm nicht überschreiten. Zuvor wurden natürlich alle chirurgisch erreichbaren Herde reseziert. Verlaufskontrollen werden auch bei diesen Verfahren mit der Computertomographie oder der Kernspintomographie durchgeführt. Probleme

können bei einem zu schnellem Gefrierprozeß auftreten, denn das gefrorene Gewebe bricht leicht, was zu schwer beherrschbaren Blutungen führen kann [98]. Weitere Komplikationen sind z. B. Pleuraergüsse, Galleleckagen oder Gallefisteln, intrahepatische Abszesse, allgemeine Hypothermie und Leberversagen [84] (**Tab. 7.3**).

Die hierzu beschriebenen Komplikationen betreffen häufig die Gallenwege, was oftmals interne oder externe Gallenableitungen zur Folge hat. Zusammen mit der intraoperativen Durchführung der Intervention hat diese Therapiemodalität einen deutlich invasiveren Charakter als die LITT. Über die erreichten Tumorkontrollraten und die Überlebenszeiten können derzeit nur eingeschränkt Vergleiche getroffen werden, da große Anteile der therapierten Herde Hepatozellulären Karzinome und die über Metastasenbehandlung verfügbaren Ergebnisse noch gering sind. Für Metastasen kolorektaler und anderer Primärtumoren in unterschiedlich großen Patientenkollektiven sind die ÜL-Zeiten in **Tab. 7.4** dargestellt.

Insgesamt kann diese Methode aber zweifelsohne eine wirkungsvolle Option bei intraoperativ diagnostizierten hepatischen Metastasen (durch intraoperativen Ultraschall z. B.) und zur sofortigen Therapie bei noch eröffnetem Abdomen darstellen.

Tabelle 7.3

Literaturübersicht der häufigsten Komplikationen während und nach Kryotherapie [84].

Autor	Jahr	Pat.-zahl	Todesfälle	Krankenhaus-aufenthalt [Tage]	Komplikationen	Literat.
Charnley	1989	7	0	7-10	Keine	[23]
Ravikumar	1991	32	0	6	1 subphrenischer Abszeß, Leukozytosen, Fieber bei allen Patienten	[80]
Onik	1993	57	2	keine Angaben	1 hepatischen Abszeß, 1 Gallefistel, 1 schwere Blutung	[72]
Zhou	1993	49	0	keine Angaben	Keine	[117]
Ravikumar	1994	21	0	keine Angaben		[79]
Weaver.	1995	47	2 Koagulopathie	5-72 (mittel 10)	5 Gallelecks-bzw. Fisteln, 6 Blutungen, Pleuraergüsse	[108]
Yeh	1997	24	1 Myoc. Inf. 1 cereb. Inf.	5-10 (mittel 8,2)	3 Blutungen, 1 hepat. Abszeß, 1 Gallefistel, Pleuraergüsse	[116]

Tabelle 7.4

Literaturübersicht der wichtigsten Studien über die intraoperative Kryotherapie, ausgesucht bezüglich relevanter Zahlen über behandelte Metastasen.

Autor	Jahr	Patientenzahl	ÜL-Zeit [Monate]	Tumorfrees ÜL [Monate]	Literatur
Yeh	1997	24	32,7	23,5	[116]
Onik	1993	57	52	21	[72]
Onik	1991	18	27	21,4	[71]
Ravikumar	1991	24	63	29	[80]
Weaver.	1995	47	62	N. D.*	[108]
Weaver	1998	136	37	13	[107]
Crews	1997	40	N. D.*	9,4	[27]

*N. D. - Nicht Dokumentiert

Alkoholinjektion:

Eine komplikationsarme Option besonders für Patienten mit nicht operablem Hepatozellulärem Karzinom (HCC) in einer zirrhotisch erkrankten Leber stellt die perkutane Injektion von hochprozentigem Alkohol dar. Ethanol durchdringt die Zellmembran durch Diffusion, führt zur Dehydratation der Zelle und zur Denaturierung von Proteinen – der Zelltod setzt verzögert über Tage ein. Die Intervention wird in Lokalanästhesie und unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. 1 bis 3 Injektionen pro Sitzung, eine Menge von 2 bis 12 ml 95% Ethanol und 6 bis 10 Sitzungen in Abhängigkeit von der Läsionsgröße sind Standard. Indikationen stellen sich für noduläre, also fokal umschriebene Herde, die möglichst solitär aufgetreten sein sollen. Mit einer Größe von etwa [56] 3 cm sind relativ kleine Läsionen in den meisten Studien therapiert worden, da sonst die Diffusion des Medikamentes in alle Tumorbereiche nicht gewährleistet ist [9]. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten damit eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten herausarbeiten. Einflußfaktoren sind das Child-Pugh-Stadium der Zirrhose, die Läsionsgröße und das multiple oder solitäre Auftreten. Bei größeren Tumoren kommt eine Kombination aus perkutaner Alkoholinjektion und intraarterieller Chemoembolisation in Frage. Eine wichtige Rationale dieser Therapieform stellt die Erfahrung dar, daß die zirrhotische Leber von harter, dagegen der Tumor von relativ weicher Konsistenz erscheint, so daß mit einer guten Diffusion und selektiven Anreicherung des Medikaments innerhalb des HCC-Herdes ausgegangen werden kann.

Die umgekehrte Situation jedoch findet man im Falle der Lebermetastase eines extrahepatischen Primärtumors. Dessen feste Konsistenz erschwert die Punktion bzw. gezielte Injektion, verhindert die intratumorale Diffusion und läßt nur eine sehr ungleichmäßige Konzentration in der Läsion entstehen - eher verteilt sich der Alkohol im gesunden, weicheren Lebergewebe. Entsprechend geringer sind auch die Auswirkungen auf die lokalen Tumorkontrollraten und damit auf die Überlebenszeiten, die deutlich schlechter als bei den HCC ausfallen [58].

Radiofrequenz-Therapie (RF):

RF-Wellen werden schon seit den 60-er Jahren zur Behandlung von intrazerebralen Tumoren unter stereotaktischer Steuerung eingesetzt, seit einigen Jahren auch im Weichteilbereich mit Schwerpunkt auf hepatische Läsionen. Es besteht die Applikationsmöglichkeit über mono- oder bipolare Antennensysteme, was zu einer lokalen Temperaturerhöhung führt, verursacht durch einen sehr hohen

Gewebewiderstand. Die verwendete Wellenlänge liegt um 2,45 GHz, die Mikrowellengeneratoren sind relativ klein und etwas preiswerter als die Lasergeräte. Ähnlich zur Laseranwendung werden Temperaturen um die 90° C erreicht, auch Einzel- und Multapplikatortechnik sind möglich, die Länge der aktiven Zone an der Applikatorspitze beträgt je nach System etwa 2-3 cm. Einführung und Steuerung der Temperaturentbreitung wird in den meisten Arbeitsgruppen mit der Sonographie und der MRT überwacht. Probleme ergeben sich beim Einsatz der Magnetresonanztomographie als Monitoringverfahren, da es trotz der unterschiedlichen Wellenlängen (2,5 GHz versus 8-63 MHz) zu Interferenzen und Bildartefakten kommt, die eine suffiziente Bildauswertung nicht möglich machen. Systeme zur kurzen Abschaltung der RF-Applikation während der MRT-Messung sind in der Erprobung, ob die entstehenden Applikationspausen bei der MR-Bildgebung einer optimalen Koagulationszone hinderlich sind, muß noch genauer untersucht werden. Derzeit erreichen konventionelle Systeme Nekrosen von etwa 2 cm Länge und 2 cm Durchmesser. Kleinere bis mittlere Patientenkollektive wurden behandelt, zum großen Teil mit Hepatozellulären Karzinomen. Die genauen Patientenzahlen und Überlebensraten sind in **Tab. 7.5** zusammengestellt, wobei die Dokumentation der Überlebensraten lückenhaft ist.

Tabelle 7.5

Literaturübersicht der wichtigsten Studien über die RF-Applikation zur Destruktion von hepatischen Tumoren.

Autor	Jahr	Patientenzahl		Applikations- technik	3 Jahres ÜL-Raten [%]	5- Jahres ÜL-Raten [%]	Literatur
		HCC	Met				
Solbiati	1997	0	16	konvent.	*ND	*ND	[95]
Rossi	1996	39	11	konvent.	68 / *ND	40 / *ND	[83]
Solbiati	1997	0	29	konvent.	*ND	*ND	[94]
Livraghi	1997	0	15	gekühlter Applikator	*ND	*ND	[57]

*ND - Nicht Dokumentiert

Fokussierter Ultraschall:

Kurze, hochenergetische Ultraschallimpulse können bei entsprechender Fokussierung im Gewebe innerhalb weniger Sekunden eine Temperaturerhöhung auf über 60 ° C verursachen. Vorteil dieser sehr eleganten Methode ist die perkutane

Applikation ohne notwendige Punktion oder anderweitige schmerzhaftes Verletzung des Weichteilmantels des Körpers.

Die Schallwellen der Frequenz um zwischen 1-2 MHz werden in piezoelektrischen Kristallen erzeugt, die in konzentrischen Ringen unter einer schallübertragenden Membran angeordnet sind. Die Bauteile kommen ohne Metall aus, so daß sie problemlos in den Patiententisch eines Magnetresonanztomographen eingebaut werden können. Auch hier bewährte sich die MRT als Monitoringverfahren zur Steuerung der Erwärmung. Durch eine einfache Fokusverschiebung wird jede Morphologie einer Läsion erfaßt. In dem Weg der Ultraschallwellen dürfen allerdings weder Knochen noch Luft liegen. Derzeit sind die Prostata und die Leber Organe, bei denen die Machbarkeit dieser Therapieart geprüft wird. Veröffentlichungen beschreiben in vitro Versuche in Muskel und Lebergewebe, sowie deren Monitoring durch die MRT mittels Protonenshift- und T1-gew. Pulssequenzen [24,25]. Als unerwünschte Wirkungen sind Gefäßspasmen, Blutungen und Kavitationen durch die in sehr kurzer Zeit eingebrachte Energiemenge beobachtet worden [41,105]. Eine nennenswertes, behandeltes Patientenkollektiv taucht in der Literatur bis jetzt noch nicht auf, da technische Probleme mit der Applikation und der Steuerung der sehr rasch einsetzenden Temperaturerhöhungen noch gelöst werden müssen.

7.6 Ergebnisse dieser Untersuchungen

Die Ergebnisse in einem Kollektiv von 41 Patienten mit Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren, hauptsächlich kolorektaler Karzinome, lassen sich derzeit insgesamt schwer mit den bisherigen Studien der anderen Gruppen bezüglich der Überlebensraten vergleichen, da hauptsächlich lebereigene Primärtumoren (Hepatozelluläre Karzinome) behandelt worden sind. Hier sind aktuell lediglich Aussagen zur lokalen Tumorkontrolle möglich, die zum Zeitpunkt dieser Arbeit und bezüglich der konventionellen Applikationstechnik gleich gut ausfallen.

Hervorzuheben ist sicher, daß unsere Arbeitsgruppe nahezu lückenlose Nachuntersuchungen bei sämtlichen Patienten dokumentieren konnte, zudem mit der Magnetresonanztomographie als Untersuchungsverfahren, die sich in der aktuellen Literatur gemeinsam mit der Spiralcomputertomographie als sensitivstes Verfahren zu Detektion und Spezifikation von Lebertumoren herausgestellt hat [39].

Die erzielten Überlebensraten von medianen 29 Monaten liegen bei den kolorektalen Karzinomen zwischen denen der chemotherapierten und den chirurgisch resezierten Patientengruppe, jedoch wurden eine erhebliche Prozentzahl unserer Patienten

bereits von einer OP ausgeschlossen, so daß die Ausgangssituation und Prognose schlechter war. Somit müssen diese Ergebnisse diesbezüglich relativiert werden. Angedeutet sind diese Unterschiede auch in der Unterteilungen der Überlebensraten nach LITT Indikation, bei denen die bereits teilresezierten Patienten am besten abschneiden.

Zu den Überlebensraten der Mamma-, Hepatozellulären und sonstigen Tumoren sind weitere detaillierte Auswertungen im Verlauf notwendig, da die Patientenzahlen und der Nachuntersuchungszeitraum viel zu gering sind.

Im modernen onkologischen Therapiekonzept stehen die Begriffe des "Clinical benefit", des "Performance status" und der "Quality of life" in vorderster Reihe. Das gilt vorwiegend für Patienten mit nicht mehr kurativ beeinflussbarem, lokal und allgemein fortgeschrittenem Tumorleiden. Die intensive Chemotherapie, systemisch oder regional, mit ausgeprägten toxischen Nebenwirkungen führt leider in der Mehrzahl der Fälle zu schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

Mit diesem Hintergrund sollte dem hier beschriebenen Therapieverfahren um so mehr Beachtung geschenkt werden, da eine minimal invasive Technik zur Anwendung kommt, die lediglich eine geringe und kurzzeitige Belastung für die Patienten darstellt. Die extrem kurze Liste der beobachteten Nebenwirkungen dokumentiert das geringe Risiko des Eingriffes.

Somit sind die Voraussetzungen gegeben, dieses neue Verfahren in das bisherige onkologische Therapieprogramm zu integrieren, wobei natürlich trotz aller Nebenwirkungen auf eine systemische Chemotherapie nicht verzichtet werden kann. Da Korrelationen zwischen Tumormasse und Ansprechen auf die Chemotherapie dokumentiert werden konnten, kann auch im palliativen Ansatz eine lasergestützte intrahepatische Metastasenabtragung wertvolle Hilfe leisten.

Die lokalen Tumorkontrollraten dieser Arbeit stellen nur einen kurzen Abschnitt einer schnellen Entwicklung dar und sollten als Basis für weitere Untersuchungen mit stärkeren Laserleistungen, weiterentwickelten Applikatorsystemen und ausgedehnteren Nekrosen sein. Damit kann ein Sicherheitsabstand erzielt werden, was die lokale Tumorkontrollrate verbessern sollte, denn Schlüssel für die Effizienz des Verfahrens scheint die 100%-ige Tumorabtragung mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm zu sein.

Um die möglichen Vorteile der hohen Effektivität und der Präzision des Verfahrens zu nutzen, müssen alle an der Prozedur beteiligten Komponenten optimal aufeinander abgestimmt werden. Wie die Ergebnisse der durchlaufenen klinischen

Phasen zeigen, hängt das vor allem von der Erfahrung des Interventionsteams bezüglich der Applikatorpositionierung, der Steuerung der Temperatursausbreitung und der Patientenauswahl ab.

Als Vorteile der LITT lassen sich aus vorliegenden Ergebnissen ableiten:

1. Gute Verträglichkeit durch Lokalanästhesie und perkutanen Zugang.
 2. Geringe Komplikationsraten.
 3. Fehlende perioperative Mortalität.
 4. Kurzer Krankenhausaufenthalt, bzw. ambulante Durchführung in Kürze möglich.
 5. Nahezu beliebige Wiederholbarkeit.
 6. Derzeit akzeptable Tumorkontrollraten für Herde unter 3 cm mit konventionellen Applikationssystemen.
- Als Nachteile treten alle Unzulänglichkeiten lokaler Therapieverfahren bezüglich des Systemcharakters der Grunderkrankung auf.
 - Kontraindikationen zur MR-tomographischen Untersuchung wie z. B. Metallimplantate oder Metallsplinter, ausgeprägte Klaustrophobie oder Herzschrittmacher machen eine suffiziente Therapiekontrolle mittels MRT unmöglich.
 - Problem der Tumorzellverschleppung: Das oft angesprochene Problem der Tumorzellverschleppung durch Manipulation am Tumorgewebe mit Nadeln, Skalpellen oder anderem chirurgischen Instrumentarium betrifft sowohl die Chirurgen als auch die interventionell tätigen Radiologen bei Resektionen, Biopsieentnahmen oder therapeutischen Interventionen. Aktuelle Publikationen geben bei perkutanen Biopsien eine Inzidenz von 1/10 000 – 1/33 000 Implantationsmetastasen an, wobei 48% der verschleppten Tumoren bei Pankreasbiopsien auftraten. Die Inzidenz bei Interventionen an Lebertumoren liegt nach Untersuchungen von Smith noch deutlich niedriger [93,96]. Desweiteren finden sich gelegentlich Berichte über Einzelfälle in der Literatur [22,59]. Über mögliche Zellverschleppungen bei offenen oder laparoskopischen Operationen finden sich derzeit keine Zahlen. Hauptsächlich im Verlauf des Einstichkanals und subkutan im Einstichgebiet kann es zur Verschleppung und Implantation von Tumorzellen kommen. Im Verlauf von Monaten fallen dann die wachsenden Raumforderungen bei CT oder MRT-Untersuchungen, oder auch vereinzelt durch Tastbefunde bei klinischen Untersuchungen auf. Die

Auswirkungen der Tumormanifestationen auf die Überlebenszeit oder auf den weiteren klinischen Verlauf der betroffenen Patienten sind nicht ausreichend untersucht, scheinen aber keinen wesentlichen Einfluß zu haben. Insgesamt muß die Tumorzellverschleppung als potentielle, jedoch sehr selten auftretende Komplikation bei der Intervention eingeschätzt werden.

- Problem des heterogenen Patientenkollektives, der fehlenden Kontrollgruppe sowie der Randomisierung und damit der Validität: Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen weiterhin eine Kontrollgruppe und eine Randomisierung vermissen, sind somit nicht validisiert. Eine entsprechende vergleichende Studie mit der Chirurgie und der Chemotherapie befindet sich in der Entwurfsphase.
- Auch die unterschiedlichen prä- und posttherapeutischen Therapiekonzepte der mit der LITT behandelten Patienten konnten aufgrund der dezentralen und komplexen Zuweisersituation nicht ausreichend evaluiert und deshalb in die Auswertung nicht mit einbezogen werden. Zur Klärung des Stellenwertes dieser Einflußfaktoren müssen weitere Untersuchungen in dieser Richtung erfolgen.

8 Zusammenfassung

Für eine erhebliche Patientenanzahl gestaltet sich bei kurativ reseziertem Primärtumor eine hepatische Metastasierung zum limitierenden Faktor für die Überlebenszeit. Aufgrund des speziellen Metastasierungsverhaltens ist das hauptsächlich die Gruppe der kolorektalen Primärtumoren, die eine hohe Inzidenz an hepatischen Filiae aufweist. Bisher profitieren nur eine sehr geringe Anzahl der Betroffenen von der Möglichkeit der operativen Resektion solitärer Läsionen. Über 70% dieser Fälle erleiden jedoch wieder intrahepatische Tumorrezidive.

Die systemische oder regionale Chemotherapie konnte bisher im Vergleich zu resezierten Patienten nur geringe Verbesserungen der Überlebenszeiten bei oftmals erheblichen Einschränkung der Lebensqualität erzielen.

Vor diesem Hintergrund wurde die minimal invasive Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) entwickelt, mit der es möglich ist, perkutan gezielt Tumoren in soliden parenchymatösen Organen zu zerstören. Dabei kann das umgebende Gewebe maximal geschont und der Eingriff in lokaler Anästhesie mit einem sehr kurzem Krankenhausaufenthalt und in Kürze auch ambulant durchgeführt werden.

Voraussetzung für den optimalen Erfolg eines regionalen Verfahrens ist die genaue topographischen Darstellung der erzielten Koagulationsnekrose während und nach der Intervention. Die Magnetresonanztomographie hat sich bei dieser Aufgabe als nichtinvasives und genaues Instrument zur Dokumentation der intraoperativen Temperatursausbreitung durch temperatursensitive T1-gew. Sequenzen und mittels optimierter Sequenzprotokolle zur Nachkontrolle der laserinduzierten Nekrosen erwiesen.

Die vorliegenden Daten für eine Gruppe von 41 Patienten aus einer frühen klinischen Phase (Phase 2) behandelt mit konventionellen Applikatorsystemen und Leistungen bis zu maximal 5,6 Watt, dokumentieren eine gute lokale Tumorkontrollrate für 3 Monate und eine noch akzeptable Remissionsrate für die 6 Monats-Kontrolle. Für die Gruppe der kolorektalen Karzinome konnten mittlere Überlebenszeiten von 29 Monaten dokumentiert werden. An Nebenwirkungen traten lediglich nicht therapiebedürftige Pleuraergüsse und subkapsuläre Hämatome auf, was den patientenschonenden, minimal invasiven Charakter des Verfahrens unterstreicht.

Die nach der Kaplan-Meier-Methode berechneten kumulativen Überlebensraten von etwa 28 Monaten im Vergleich zu unbehandelten Lebermetastasen sind unter der

Berücksichtigung der überwiegend palliativen Ausgangssituation der Patienten als Erfolg zu betrachten. Hier können mit weiter optimierten Applikationssystemen in der 3. Phase der klinischen Entwicklung weit höhere lokale Kontrollraten dokumentiert werden, deren Auswirkung auf die Gesamtüberlebenszeit noch untersucht werden muß.

Damit wurde mit der MR-gesteuerten LITT ein neues minimal invasives Therapieverfahren zur Erlangung einer lokalen Tumorkontrolle entwickelt, das in palliativer, aber auch in einzelnen Fällen in kurativer Situation eine Therapieoption für Patienten mit Lebermetastasen vor allem kolorektaler Tumoren bietet.

Die gute Verträglichkeit mit der Beschränkung auf Lokalanästhesie macht auch die Behandlung von Patienten vertretbar, die durch lange Chemotherapie stark in der Lebensqualität eingeschränkt sind.

9 Literaturverzeichnis

1. Adson MA:
Resection of Liver Metastases - When Is It Worthwhile ?
World J Surg; 11:511-520, 1987
2. Adson MA, Heerden van J, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM:
Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer.
Arch Surg; 119:647-651, 1984
3. Adson MA, van Heerden JA:
Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer.
Ann Surg; 191:576-583, 1980
4. Andersson R, Holmberg A:
Intraperitoneal 5-fluoruracil in the management of colorectal cancer.
Eur-J-Surg-Oncol; 18:152-155, 1992
5. Anzai Y, Lufkin RB, Castro DJ:
MR imaging-guided interstitial Nd:YAG laser phototherapy: dosimetry study of acute tissue damage in an in vivo model.
J-Magn-Reson-Imaging; 1:553-559, 1991
6. Archer SG, Gray BN:
Vascularization of small liver metastases.
Brit-J-Surg; 76:545-548, 1989
7. Arnold JT, Dharmatti SS, Packard ME:
J-Chem-Phys; 19:507, 1951
8. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, Gianola FJ, Philip PA-C, Schneider PD:

Hepatic resection of colorectal metastases. Influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival.

Ann Surg; 201:210-218, 1985

9. Bartalozzi C, Lencioni R:

Ethanol injection for the treatment of hepatic tumors.

Eur Radiol; 6:682-696, 1996

10. Basov NG, Prokorov AM:

Zh eksp teor Fiz; 27:7431, 1954

11. Bengmark S, Hafström L:

The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver.

Cancer; 23:198-202, 1969

12. Bismuth H, Adam R:

Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy.

Semin Oncol; 25, suppl 5:40-46, 1998

13. Bismuth H, Adam R, Levi F:

Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.

Ann Surg; 224:509-520, 1996

14. Bleiberg H, Gramont de A:

Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer.

Semin Oncol; 25, Suppl 5:32-39, 1998

15. Bloch F, Hansen WW, Packard M:

Nuclear induction.

Physl Rev; 69:127-136, 1946

16. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L:
Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases.
Ann Surg; 205:264-269, 1987
17. Brewer WH, Austin RS, Capps GW, Neifeld JP:
Intraoperative monitoring and postoperative imaging of hepatic cryosurgery.
Semin Surg Oncol; 14:129-155, 1998
18. Bross IDJ, Blumenson LE:
Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites.
Fundamental aspects of metastasis. Edited by Weiss L. Amsterdam, North-Holland, 359-375, 1976
19. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM:
Hepatic resection for metastases of the colon and rectum.
Surg-Gynecol-Obstet; 162:109-113, 1986
20. Cady B, Stone MD:
The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma.
Semin Oncol; 18:399-406, 1991
21. Cady B, Stone MD, McDermott WV:
Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases.
Arch Surg; 127:561-569, 1992
22. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JF:
Tumor seeding from percutaneous biliary catheters.
Ann Surg; 6:708-715, 1989
23. Charnley RM, Doran J, Morris DL:

Cryotherapy for liver metastases: a new approach (comment in: Br J Surg 1990; 77: 354).

Br-J-Surg; 76:1040, 1989

24. Cline HE, Hynynen K, Hardy CJ, Watkins RD, Schenck JF, Jolesz FA:
MR temperature mapping of focused ultrasound surgery.

Magn-Reson-Med; 31:628-636, 1994

25. Cline HE, Schenck JF, Hynynen K, Watkins RD, Souza SP, Jolesz FA:
MR-guided focused ultrasound surgery.

J-Comput-Assist-Tomogr; 16:956-965, 1992

26. Cline HE, Schenck JF, Watkins RD, Hynynen K, Jolesz FA:
Magnetic resonance-guided thermal surgery.

Magn-Reson-Med; 30:98-106, 1993

27. Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, Fisher TL, Goldstein RM, Preskitt JT:
Cryosurgical ablation of hepatic tumors.

Am J Surg; 174:614-618, 1997

28. Delannoy J, Chen CN, Turner R, Levin RL, Le Bihan D:
Noninvasive temperature imaging using diffusion MRI.

Magn-Reson-Med; 19:333-339, 1991

29. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F:

One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostics determinants.

Br-J-Surg.; 78:797-801, 1991

30. Ekberg H, Tranberg K-G, Andersson R, Hägerstrand I, Ranstam J, Bengmark S:

Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries.

Br-J-Surg.; 73:727-731, 1986

31. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Registry. aomotRHR:

Repeat liver resection from colorectal metastasis.

Hepatobiliary cancer. Edited by Sugarbaker P. Boston, Kluwer Academic Publishers, 185-196, 1994

32. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG:
Liver resection for colorectal metastases.
J Clin Oncol; 15:938-946, 1997

33. Fortner JG, Silva JS, Golbey RG, Cox EB, MaClean BJ:
Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer.
Ann Surg; 199:306-315, 1984

34. Foster JH:
Survival after liver resection for secondary tumors.
Am J Surg; 135:389, 1978

35. Fried MP, Morrison PR, Hushek SG, Kernahan GA, Jolesz FA:
Dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in the liver: observations on in vivo temperature sensitivity.
Lasers Surg Med; 18:410-419, 1996

36. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR:
Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors.
Surgery; 116:703-710, 1994

37. Gordon JP, Zeicer HJ, Townes CH:
Phys Rev; 99:1264, 1955

38. Harned RKn, Chezmar JL, Nelson RC:
Recurrent tumor after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: location and time of discovery as determined by CT.
AJR; 163:93-97, 1994

39. Helmberger T, Rau H, Linke R, Reiser M:

Diagnostik und Stadieneinteilung der Lebermetastasen mit bildgebenden Verfahren.
Chirurg; 70:114-122, 1999

40. Herfarth C, Heuschen UA, Lamade W, Lehnert T, Otto G:
Rezidiv-Resektionen an der Leber bei primären und sekundären Lebermalignomen.
Chirurg; 66:949-958, 1995

41. Hill CR:
Optimum acoustic frequency for focused ultrasound surgery.
Ultrasound-Med-Biol.; 20:271-277, 1994

42. Hohenberger P, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C:
Leberresektion bei Patienten mit Metastasen colorektaler Carcinome. Ergebnisse
und prognostische Faktoren.
Chirurg; 59:410-417, 1988

43. Hoover HC, Surdyke MG, Dangel RB, Peters LC, Hanna MG:
Prospective randomized trial of adjuvant active specific immunotherapy for human
colorectal cancer.
Cancer; 55:1236-1243, 1985

44. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S:
Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study
of long-term survivors.
Dis-Colon-Rectum; 31:1-4, 1988

45. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S:
Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study
of indications for resections.
Surgery; 103:278-288, 1988

46. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S:

Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of pattern of recurrence.

Surgery; 100:278-284, 1986

47. Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE:

Experience with 150 liver resections.

Ann Surg; 197:247-253, 1983

48. Jolesz FA, Bleier AR, Jakab P, Ruenzel PW, Huttli K, Jako GJ:

MR imaging of laser-tissue interactions.

Radiology; 168:249-253, 1988

49. Kahn T, Bettag M, Ulrich F:

MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms.

J-Comput-Assist-Tomogr; 18:519-532, 1994

50. Kemeny M, Busch E:

Colorectal cancer: hepatic-directed therapy - the role of surgery, regional chemotherapy, and novel modalities.

Semin Oncol; 22:494-508, 1995

51. Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot B, Oderman P:

Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer.

Cancer; 63:742-747, 1989

52. Knight WD:

Phys Rev; 76:1259, 1949

53. Köhne CH, Schöfski P, Käufer C:

Biochemical modulation of weekly high dose infusional (HD-CI) 5-FU in patients with advanced colorectal cancer. Results of a multicenter randomized AIO trial.

Proc Am Soc Clin Oncol; 16:abstract 963, 1997

54. Lange JF, Leese T, Castaining D, Bismuth H:

Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver.

Surg-Gynecol-Obstet; 169:119, 1989

55. Lee FT, Mahavi DM, Chosy SG:

Hepatic cryosurgery with intraoperative US-guidance.

Radiology; 202:624-632, 1997

56. Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C:

US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors.

Radiology; 161:309-312, 1986

57. Livraghi T, Goldberg S, . N., Monti F:

Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases.

Radiology; 202:205-210, 1997

58. Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S:

Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients.

Radiology; 179:709-712, 1991

59. Loew R, Dueber C, Schwarting A, Thelen M:

Subcutaneous implantation metastasis of a cholangiocarcinoma of the bile duct after percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD).

Eur Radiol; 7:259-261, 1997

60. Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, Vetter G, Petrowsky H, Mueller H-H:

Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen.

Chirurg; 70:141-153, 1999

61. Lorenz M, Staib-Sebler E, Koch B:

The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection.

Anticancer Res; 17:3825-3834, 1997

62. Maiman TH:

Nature; 187:493, 1960

63. Masters A, Steger AC, Lees WR, Walmsley KM, Bown SG:
Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases.
Br-J-Cancer; 66:518-522, 1992
64. Matsumoto R, Selig AM, Colucci VM, Jolesz FA:
Interstitial Nd:YAG laser ablation in normal rabbit liver: trial to maximize the size of
laser-induced lesions.
Lasers Surg Med; 12:650-658, 1992
65. Matusmoto R, Mulkern RV, Hushek SG, Jolesz FA:
Tissue temperature monitoring for thermal interventional therapy: comparison of T1-
weighted MR sequences.
J-Magn-Reson-Imaging; 4:65-70, 1994
66. Mazzaferro V, Dindazans VJ, Makova L, van Thiel DH:
Approach to hepatic metastases from colorectal adenocarcinoma.
Semin-Liver-Dis; 8:247, 1988
67. Muller Lisse GU, Heuck A, Stehling MK:
MRI monitoring before, during and after interstitial laser-induced hyperthermia of
benign prostatic hyperplasia. Initial clinical experiences.
Radiologe; 36:722-731, 1996
68. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC:
Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic
scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association
Francaise de Chirurgie.
Cancer; 77:1254-1262, 1996
69. Nordlinger B, Vaillant J-C, Guiguet M:
Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143
cases.
J Clin Oncol; 12:1491-1496, 1994
70. Ohlsson B, Stenraum U, Tranberg KG:

Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience.

World J Surg; 22:268, 1998

71. Onik G, Rubinsky B, Zemel R:

Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma.

Cancer; 67:901-907, 1991

72. Onik GM, Atkinson D, Zemel R, Weaver ML:

Cryosurgery of liver cancer.

Semin Surg Oncol; 9:309-317, 1993

73. Ooijen van B, Wiggers T, Meijer S:

Hepatic resections for colorectal metastases in the netherlands. A multiinstitutional 10-year study.

Cancer; 70:28-34, 1992

74. Palmer M, Petrelli NJ, Herrera L:

No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma.

Dis-Colon-Rectum; 32:698-701, 1989

75. Patt YZ, McBride CM, Ames FC.:

Adjuvant perioperative hepatic arterial mitomycin C and floxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver.

Cancer; 59:867-873, 1987

76. Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L, Mittelman A:

Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma.

Am J Surg; 149:205-208, 1985

77. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y:

Modulation of fluorouracil by leucovorin in patient with advaced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate.

J Clin Oncol; 10:896-903, 1992

78. Purcell EM, Torrey HC, Powell R:

Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid.

Phys Rev; 69:37-43, 1946

79. Ravikumar TS, Buenaventura S, Salem RR, D'Andreas B:

Intraoperative ultrasonography of the liver: detection of occult liver tumors and treatment by cryosurgery.

Cancer Detect Prevent; 18:131-138, 1994

80. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele G:

A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors.

Arch Surg; 126:1520-1524, 1991

81. Ringe B, Bechstein WO, Raab R, Meyer H-J, Pichlmayr R:

Leberresektion bei 175 Patienten mit colorektalen Metastasen.

Chirurg; 61:272-279, 1990

82. Rosen CB, Nargoney DM, Taswell HF:

Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma.

Ann Surgery; 216:493-504, 1992

83. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E:

Percutaneous RF-interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer.

AJR; 167:759-768, 1996

84. Sarantou T, Bilchik A, Ramming KP:

Complications of hepatic cryosurgery.

Semin Surg Oncol; 14:156-162, 1998

85. Scheele J:

Die segmentorientierte Leberresektion: Grundlagen, Technik, Ergebnisse.

Chirurg; 60:251-265, 1989

86. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K:
Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and completely resectable lesions.
Swiss Surg Suppl.; 4:4-17, 1996
87. Scheele J, Stangl R, Altendorf Hofmann A, Gall FP:
Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries.
Surgery; 110:13-29, 1991
88. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A:
Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history.
Br-J-Surg.; 77:1241-1246, 1990
89. Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hoffmann HA:
Das Tumorrezidiv nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Häufigkeit, Resektabilität und Prognose.
Chirurg; 66:965-973, 1995
90. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C:
Resection of liver metastases in colorectal cancer- competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases.
Eur-J-Surg-Oncol; 16:360-365, 1990
91. Schlag P, Manasterski M, Gerneth T:
Active specific immunotherapy with NDV modified autologous tumor cells following liver metastases resection in colorectal cancer.
Cancer Immunol Immunoth; 35:325-330, 1992
92. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B:
Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion.
Chirurg; 70:123-132, 1999

93. Smith EH:
Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy.
Radiology; 178:253-258, 1991
94. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T:
Hepatic metastases: Percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes.
Radiology; 205:367-373, 1997
95. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN:
Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients.
Radiology; 202:195-203, 1997
96. Soyer P, Pelage JP, Dufresne A-C:
CT of abdominal wall metastases after abdominal percutaneous procedures.
J-Comput-Assist-Tomogr; 22:889-893, 1998
97. Stangl R, Altendorf Hofmann A, Charnley RM, Scheele J:
Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases.
Lancet; 343:1405-1410, 1994
98. Steele G, Jr.:
Cryoablation in hepatic surgery.
Semin-Liver-Dis; 14:120-125, 1994
99. Steele G, Osteen RT, Wilson RE:
Patterns of failure after surgical cure of large liver tumors.
Am J Surg; 147:554-559, 1984
100. Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG:
Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours.
BMJ; 299:362-365, 1989

101. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T:
Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.
Br-J-Surg; 80:1032-1035, 1993
102. Townes CH, Schawlow AL:
Phys Rev; 112:1940, 1958
103. van Hillegersberg R:
Fundamentals of laser surgery.
Eur J Surg; 163:3-12, 1997
104. Viadana E, Bross IDJ, Pickren JW:
The metastatic spread of cancers of the digestive system in man.
Oncology; 35:114-126, 1978
105. Vykhodtseva NI, Hynynen K, Damianou C:
Puls duration and peak intensity during focused ultrasound surgery: theroretical and
experimental effects in rabbit brain in vivo.
Ultrasound-Med-Biol.; 20:987-1000, 1994
106. Wagman JS, Kemeny MM, Leong L:
A prospective randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic
to the liver.
J Clin Oncol; 8:1885-1893, 1990
107. Weaver ML, Ashton JG, Zemel R:
Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy.
Semin Surg Oncol; 14:163-170, 1998
108. Weaver ML, Atkinson D, Zemel R:
Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases.
Cancer; 76:210-214, 1995
109. Weber J:

110. Weh HJ, Dierlamm J, Hossfeld DK:

Weekly therapy with folilinic acid and high dose 5-fluorouracil 24-hour infusion in previously untreated patients with metastatic colorectal carcinoma.

Eur-J-Cancer; 30 A:891-892, 1994

111. Weh HJ, Zschaber R, Braumann D:

A randomized phase III study comparing weekly folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) with monthly 5-FU/FA (days 1-5) in untreated patients with metastatic colorectal carcinoma.

Onkologie; 21:403-407, 1998

112. Weiß L:

Inefficiency of metastasis from colorectal carcinomas.

Boston, Kluwer Academic Publishers, 1994

113. Weiß L, Grundmann E, Torhorst J:

Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies.

J-Pathol; 150:195-203, 1986

114. Wilson SM, Adson MA:

Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers.

Arch Surg; 111:330-334, 1976

115. Wingo PA, Tong T, Bolden S:

Cancer Statistics 1995.

CA Cancer J Clin; 45:8-30, 1995

116. Yeh KA, Fortunato L, Hoffmann JP, Eisenberg BL:

Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas.

Am Surg; 63:63-67, 1997

117. Zhou X-D, Tang Z-Y, Yu Y-Q:

The role of cryosurgery in the treatment of hepatic cancer: a report of 113 cases.

J Cancer Res Clin Oncol; 120:100-102, 1993

10 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AC	Anzahl der Acquisitionen
B ₀	äußeres Magnetfeld
B ₁	magnetisches Wechselfeld
cor	coronar
cw	continous wave, kontinuierlicher Laserbetrieb
DF	Distanzfaktor, Abstand zwischen den einzelnen Schichten
FID	Free Induction Decay, freier Induktionszerfall
FLASH	Fast Low Angle Shot, Gradientenechosequenz
FOV	Field of View, Untersuchungsbereich
FW	Flipwinkel
5-FU	5-Fluorouracil
GHz	Gigahertz
Gd-DTPA	Gadolinium- Diethylentriaminpentaacetat
HF	elektromagnetische Hochfrequenzenergie
HCC	Hepato Cellular Carcinoma, primäres Leberzellkarzinom
J	Drehimpuls
Kg	Körpergewicht
LASER	Light Amplification by Stimulated Emmission of Radiation
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LK	Lymphknoten
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
Mz	Meßzeit
MHz	Megahertz
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ND	Nicht dokumentiert
Nd	Neodymium
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
nm	Nanometer
O	Orientierung
ROI	Region of Interest, zu analysierender Gewebereich

RF-Therapie	Radio Frequenz-Therapie
sag	sagittal
sec	Sekunde
SD	Schichtdicke
SI	Signalintensität
SZ	Schichtzahl
T1-Zeit	longitudinale Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxationszeit)
T2-Zeit	transversale Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxationzeit)
Tab	Tabelle
TE	Time of Echo, Echozeit
TI	Time of Inversion, Inversionszeit
TR	Time of Repeat, Repetitionszeit
Tra	transversal

11 Danksagung

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich vor allem meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Thomas J. Vogl für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Betreuung sowie die großzügige Unterstützung und persönliche Förderung, die ich von ihm erfahren durfte, aussprechen.

Desweiteren danke ich herzlich meinem Kollegen Dr. Martin G. Mack, der mit seinem großen Wissens- und Erfahrungsschatz immer den richtigen Ratschlag bereit hatte, dessen unermüdliche Schaffenskraft in schweren Zeiten Vorbild war und der trotz enormer Arbeitsbelastung immer Zeit für meine Probleme hatte.

Weiterhin gilt mein Dank den ärztlichen Kollegen, vor allem aber auch dem medizinisch-technischen Assistenzpersonal der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité für die Mithilfe bei der Durchführung der Untersuchungen. Insbesondere Frau Martina Brindlinger und Frau Hannelore Pommer haben durch ihre organisatorischen und koordinativen Zuarbeiten einen besonderen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei allen tapferen Doktorandenkollegen bedanken, die lange Untersuchungstage erträglich gestaltet haben und mit guten Tips viele Aufgaben leichter machten. Ihnen wünschen ich viel Energie für die Fertigstellung ihrer Arbeiten.

Ich möchte nicht schließen ohne in ganz besonderer Weise meinen Eltern für die großzügige Unterstützung, die ich von ihnen erfuhr, zu danken.

Frankfurt, im April 1999

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Straub
Vorname:	Ralf
Geburtsdatum:	15.10.1968
Geburtsort:	Berlin
Wohnort:	Rosa Luxemburg-Str.40, 16540 Hohen Neuendorf
Familienstand:	ledig
Eltern:	Dr. med. Horst Straub Dr. med. Edith Straub

Schulbildung / Ausbildung

08/75 - 07/85	Grundschule in Hohen Neuendorf
08/85 - 07/87	Gymnasium in Hennigsdorf , Abitur
10/87 - 02/90	Wehrdienst als Sanitäter
03/90 - 09/90	Pflegerische Hilfskraft im Krankenhaus Hohen Neuendorf
10/90 - 09/92	Vorklinische Semester an der Humboldt Universität zu Berlin / Medizinische Fakultät Charité , Physikum
10/92 - 09/96	Klinische Semester an der Humboldt Universität zu Berlin / Medizinische Fakultät Charité und Abschluß des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamen
seit 02/96	Dissertation bei Herrn Prof. Dr. Vogl in der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité / Campus Virchow-Klinikum
01/97 – 06/98	AiP an der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité / Campus Virchow-Klinikum
07/98 – 11/98	Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité / Campus Virchow-Klinikum
ab 12/98	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Ralf Straub

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, daß gegen mich keine gerichtlichen Vorstrafen einschließlich noch anhängiger staatsanwaltlicher Ermittlungsverfahren und Disziplinarverfahren vorliegen.

Ralf Straub

Frankfurt, den Mai 1999

Schriftliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

“Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner Lebertumoren:
Evaluation der lokalen Tumorkontrollraten, der Komplikationen und der
Überlebenszeiten.”

in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

unter Betreuung und Anleitung von

Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisgher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Frankfurt, den Mai 1999

Ralf Straub

Fachbereich Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Herrn Ralf Straub

aus Berlin

wird der Grad Doktor der Medizin verliehen.

nachdem im Promotionsverfahren durch die Dissertation

Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner Lebertumoren:
Evaluation der lokalen Tumorkontrollraten, der Komplikationen und der
Überlebenszeiten.

sowie durch die Disputation (mündliche Prüfung) die wissenschaftliche Befähigung
erwiesen und dabei die Gesamtnote

erteilt worden ist.

Frankfurt, den Mai 1999

Die Vorsitzende/der Vorsitzende des Promotionsausschusses

Dekanin/Dekan des Fachbereiches Humanmedizin